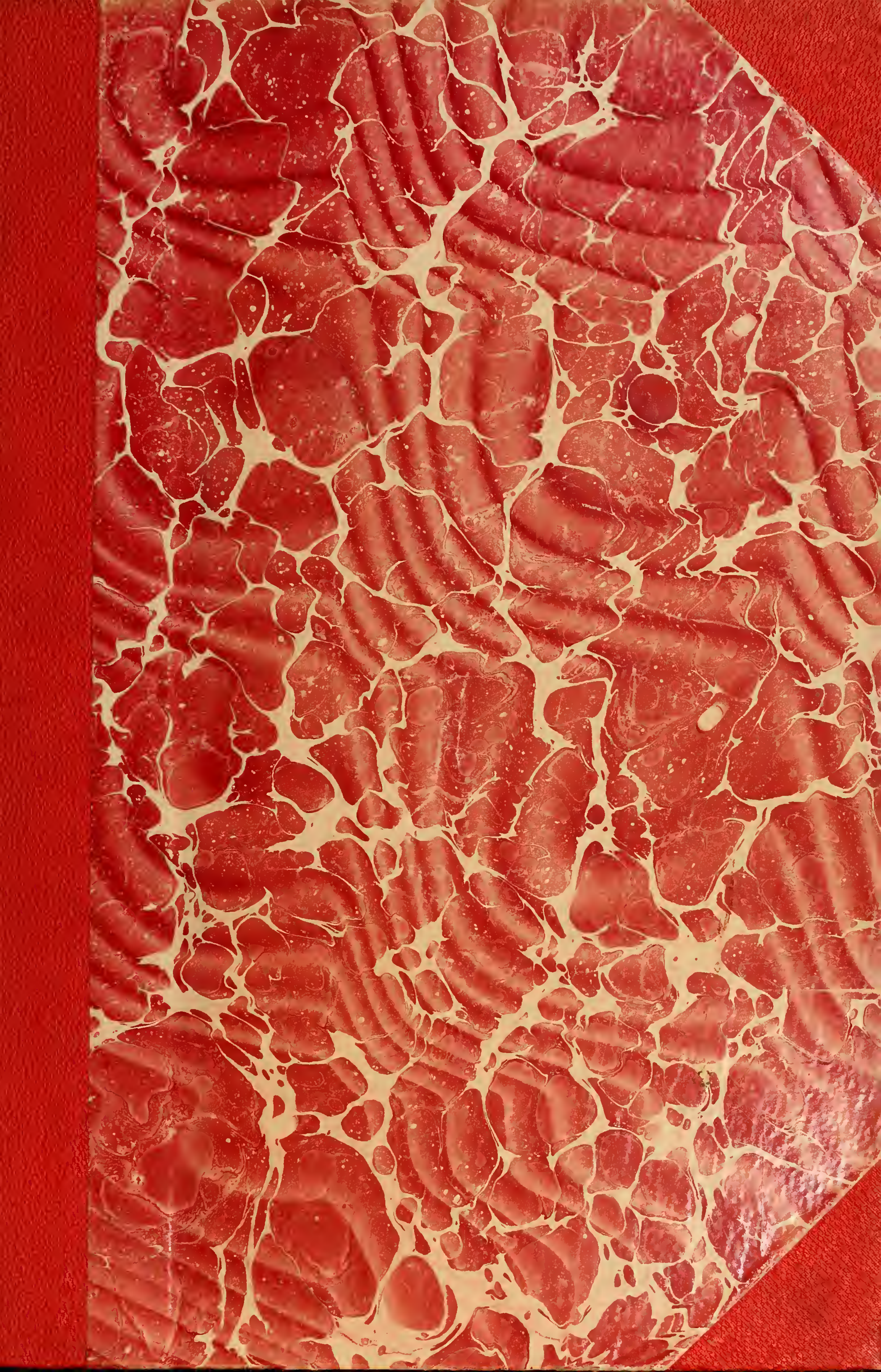


MEMORIAS

DE LA

REAL ACADEMIA DE CIENCIAS

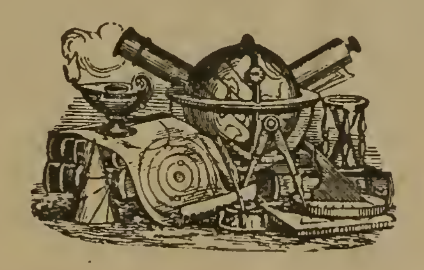
EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES

DE

MADRID

TOMO XVI.

ÚBEDA.—Estudio sistemático de las bases orgánicas de origen animal.
(Ptomainas, Leucomainas, etc.)



MADRID
IMPRENTA DE DON LUIS AGUADO
Calle de Pontejos, 8.

1895

MEMORIAS

DE LA

REAL ACADEMIA DE CIENCIAS

EXACTAS

FÍSICAS Y NATURALES

DE

MADRID

Tomo XVI.

INTRODUCCIÓN

Al tener noticia, hace poco más de un año, de los tres temas propuestos por la *Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales* para su concurso del año 1892, ante el segundo de aquéllos, enunciado en los siguientes términos: «*Estudio sistemático de las ptomainas en general, y descripción de las especies químicas pertenecientes á este grupo investigadas por el autor*», experimentamos un verdadero sentimiento de satisfacción al ver que la primer Corporación científica de nuestro país reconocía, en este orden de conocimientos, toda la importancia que actualmente se le concede, no sólo desde el punto de vista puramente químico, sino desde el legal, y, como obligada consecuencia de éste, desde el sociológico y desde el higiénico. *Es una cuestión* que abraza extenso campo y de tal entidad, que ha venido á trastornar y á poner en tela de juicio conocimientos, hechos y hasta teorías que se consideraban como indiscutibles aun no hace muchos años.

Comprendiendo lo arduo del trabajo que emprendíamos, y convencidos plenamente de que ni el tiempo de que podíamos disponer era suficiente, ni nuestros conocimientos llegaban ni con mucho á los que se necesitan para desarrollar, siquiera fuese con modestia, el tema propuesto por la Academia; y además teniendo que luchar con las dificultades prácticas inherentes á la técnica de los detalles y con la deficiencia de los medios manuales, digámoslo así, con

que lucha necesariamente en nuestro país todo el que trata de dedicarse á los trabajos de laboratorio, pues son muy pocos los dichosos que disponen de alguno medianamente instalado, y en el que puedan desenvolverse á su gusto, sin depender y sin tener que seguir las inspiraciones de alguien á quien acaso molesten sus iniciativas y sus justísimas aspiraciones; comprendiendo esto, repetimos, pero deseosos por otra parte de coadyuvar, en la medida de nuestros cortos alcances y de nuestras escasas fuerzas, á la ilustrada iniciativa de esa Real Academia, empezamos á reunir los datos necesarios, iniciamos nuestros modestos trabajos prácticos en el Laboratorio Central de Sanidad Militar, contando con el beneplácito, que nunca agradeceremos lo bastante, de nuestros ilustrados Jefes, y hoy, terminada ya esta Memoria, que representa la suma de todos nuestros esfuerzos, la presentamos al examen de esa Real Academia, en la confianza de que ésta hará justicia, no á su mérito, que ninguno tiene, y Dios y nosotros sabemos bien que esto no es falsa modestia, sino al buen deseo que representa, y que podrá ser igualado por alguno, pero que seguramente por nadie será sobrepujado.

Para el mejor desarrollo y la más ordenada exposición del vasto tema que hemos de explanar, hemos creído que lo primero que debíamos hacer era un breve estudio histórico de la cuestión; después, estudiar los diversos procedimientos que se han propuesto para la obtención de *estos compuestos;* luego, indicar las reacciones principales que los caracterizan, y las especiales señaladas por algunos químicos para diferenciarlos de otras substancias, también naturales, con las que pueden confundirse muy fácilmente; á seguida, hacer algunas breves indicaciones acerca de las reacciones intraorgánicas á que pueden deber su origen; y, por último, establecer la clasificación más científica y metódica que sea posible para su agrupación y exposición ordenada. Terminados estos preliminares necesarios é

indispensables, deberemos ocuparnos de la descripción detallada de todas y cada una de las bases que forman el objetivo principal de este trabajo, y, por último, de la enumeración sencilla y verídica de nuestros trabajos prácticos personales para la confirmación ó aclaración de alguno ó algunos de los extremos que ya antes habremos tratado.

De acuerdo con estas bases, hemos dividido nuestra Memoria en los grupos siguientes:

I. — Historia.
II. — Métodos de obtención.
III. — Caracteres generales.
IV. — Origen y modo de formación.
V. — Clasificación.
VI. — Descripción.
VII. — Trabajos prácticos.
VIII. — Bibliografía.

En estos ocho grupos creemos puede comprenderse cuanto es posible decir sobre el tema segundo del concurso para 1892 abierto por la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Seguramente no llenaremos sus deseos, pero á lo menos habremos puesto de nuestra parte cuanto humanamente hemos podido para satisfacerlos, dando una pequeña muestra de nuestro amor á la Ciencia y de nuestro profundo respeto hacia tan sabia Corporación.

Madrid 31 *Diciembre* 1892.

«Mobilis in mobile.»

HISTORIA

Los primeros trabajos que realmente pueden anotarse en el activo de la importante cuestión de las bases producidas durante la descomposición natural de las substancias orgánicas, son consecuencia del concurso abierto en 1855 por las Universidades de Marburg y Munich para premiar un trabajo con el tema «Estudio de la infección pútrida y sus causas». A consecuencia de éste, y desde los años de 1850 á 1869, se publicaron numerosas memorias redactadas por buen número de químicos y fisiólogos, entre los cuales podemos citar á Hemmer, Panum, Schweninger, W. de Raison, Weidenbaum, Schmitz, Petersen, Schmidt, de Brehm, Weber, Billroth, Fischer, etc.

En 1856 anunciaba Panum en los *Archivos de Virchow* que había podido aislar, de la carne en putrefacción, una substancia comparable por su acción al veneno de las serpientes y al curare.

La afirmación de Panum fué posteriormente confirmada por Weber, Hemmer, Schweninger y Stich, que comprobaron la existencia y propiedades del compuesto estudiado por Panum, pero no su naturaleza química.

En 1859 aisló Fordos la piocianina, materia colorante á la que debe su color especial el pus azul que algunas veces aparece en las heridas, y cuyo estudio fué hecho por este químico con una minuciosidad y un lujo tal de detalles, que hoy en día, transcurridos treinta y tres años, apenas se ha añadido algún hecho, casi sin importancia, á los consignados en el trabajo de Fordos.

En 1866, operando Dupré y Bence Jones sobre el hígado putrefacto, aislaron una substancia, indudablemente de naturaleza al-

calóidea, á la que, por la fluorescencia azul que presentan sus soluciones sulfúricas, llamaron *quinoidina* animal.

En el mismo año, Zalewsky descubrió y obtuvo la *samandarina*, substancia tóxica propia de la salamandra vulgar, y cuya naturaleza, si no precisamente alcalóidea, la coloca en el grupo de los albuminoides tóxicos que por afinidad pueden estudiarse como apéndice de las bases que forman el principal objeto del presente estudio.

En 1868, Bergmann descubrió en la levadura de cerveza en putrefacción un cuerpo de propiedades básicas, al que llamó *sepsina*, cuerpo que posteriormente estudió más detalladamente en unión de Schmiedeberg, y que obtenían dializando la primera materia, acidulando el líquido dializado por el ácido clorhídrico y añadiendo después solución de cloruro mercúrico, la cual al principio producía un enturbiamiento que poco á poco aumentaba, formando por fin un precipitado rojizo, del que por tratamientos ulteriores, que hoy ya no tienen mas que un interés puramente histórico, separaban la substancia en cuestión: el poder tóxico de ésta era tal, que bastaba un centigramo para producir la muerte de un perro de mediana talla. Debemos decir que se han discutido mucho estos resultados, por dudarse por muchos autores de la pureza del producto obtenido durante sus trabajos por Schmiedeberg y Bergmann.

En el mismo año de 1868 observó Oser que en la fermentación del azúcar con la levadura de cerveza se produce un alcaloide cuya fórmula determinó, estando representada por $C^{15}H^{20}N^{4}$, que constituye el primer ejemplo que puede citarse de una base definida producida en estas condiciones.

En 1869, Zuelzer y Schonnenschein, trabajando sobre los líquidos alcohólicos procedentes de las maceraciones de las piezas anatómicas hechas en el Instituto Anatómico de Berlín, la mayor parte de cinco á seis semanas de fecha, obtuvieron un alcaloide de reacciones químicas análogas á las de la atropina é hiosciamina, incluso el efecto midriático; casi al mismo tiempo descubrió Liebreich la betaína en las orinas; segunda base, bien caracterizada y de composición precisa, que viene á formar parte de la lista, hoy muy numerosa, de estos productos.

En 1870, Helm obtuvo, de las vísceras de un hombre que se suponía envenenado con cicuta, un alcaloide que presentaba la

mayor parte de las reacciones de la conina, aunque realmente nada tenía de común con esta base.

En 1871 descubrió Selmi, en los intestinos recientes del hombre, substancias análogas á los alcaloides, que reducían el ácido iódico y que daban coloración violeta con el ácido sulfúrico, careciendo de acción tóxica marcada.

En 1872, el médico de la marina francesa Corre demostró que los pescados venenosos que con frecuencia se encontraban en los mares del Japón, China y Australia contienen una substancia venenosa de acción análoga á la que se halla en el veneno de los ofidios.

En el mismo año, y continuando Selmi las investigaciones que había emprendido el anterior, y que ya no abandonó hasta su muerte en su villa natal, Vignola de Módena, el 13 de Agosto de 1881. descubrió en los cadáveres en descomposición productos análogos á los alcaloides vegetales, que tenían la propiedad, como algunos de éstos, de determinar entorpecimiento en la lengua y constricción en la faringe: unos eran amargos, otros insípidos; unos solubles en el alcohol amílico, é insolubles en el éter; otros solubles en los dos vehículos; todos formaban compuestos cristalinos con el cloruro mercúrico. Por aquel entonces, y con motivo de un proceso por supuesto envenenamiento del General Gibbone, rebatió el informe de los primeros peritos que suponían haber hallado en las vísceras del difunto un alcaloide vegetal que, en opinión de Selmi, no era otra cosa que una de estas bases putrefactivas á las que dió, por su origen, el nombre genérico de *ptomainas*.

El 25 de Enero del mismo año de 1872 anunciaba á la Academia de Ciencias de Bolonia, como primera consecuencia positiva de sus trabajos, que en las vísceras humanas podían hallarse productos básicos, sin que fuera preciso que procedieran del exterior, ni por lo tanto introducidos forzadamente.

El mismo año de 1872 publicaba Gautier la primera edición de su *Tratado de Química aplicada á la Fisiología*, y en él consignaba que *las materias proteicas, al pudrirse, dan lugar siempre á una pequeña cantidad de alcaloides tóxicos, fijos ó volátiles.* De esta coincidencia de fechas viene la discusión entablada entre los químicos franceses y los italianos, que aún en el día continúa, acerca de á cuál de los dos químicos, Selmi ó Gautier, corresponde

la prioridad en estos trabajos: cuestión que, á nuestro parecer, carece en absoluto de importancia, pero que, de resolverse, debiera hacerse en favor de Selmi, siquiera porque en 1871, cuando inició sus estudios, nada había dicho todavía el distinguido profesor de la Escuela de Medicina de París.

Washburn y el mismo Gautier observaron, por este tiempo, que cuando se destilan las orinas normales se encuentra trimetilamina en los productos de la destilación.

Roesch y Fasbender, en 1873, extrajeron del hígado, bazo y riñones de un individuo, al que se suponía intoxicado, una substancia amorfa que se parecía mucho, por sus reacciones y propiedades, á la digitalina.

En el mismo año, Schwanert publicaba una observación análoga, y Marquardt y Hager aislaban de las vísceras en descomposición un producto análogo á la conicina, al que Hager dió el nombre de septicina.

En el año siguiente, 1874, Elsner confirmó las observaciones anteriores: Otto, en el proceso seguido con motivo del supuesto envenenamiento del herrero Krebs, en los tribunales de Brunswich, rebatió las observaciones de los peritos que suponían haber hallado la conicina durante sus trabajos, demostrando que se trataba pura y simplemente de una ptomaina: Selmi consignaba ya, de una manera positiva y terminante, que las substancias básicas por él descubiertas y por él denominadas ptomainas eran realmente productos constantes y característicos de las putrefacciones, consecuencias deducidas de los trabajos por él llevados á cabo sobre los productos de la descomposición espontánea de la albúmina del huevo; trabajos que terminó en 1878 y que le permitieron aislar y caracterizar debidamente dos bases, una fija y otra volátil, susceptibles de formar clorhidratos cristalizados y de una acción eminentemente tóxica.

En el mismo año de 1874 apareció una Memoria de los hermanos Lussana en la que ya trataban de dar reglas para evitar en lo posible las funestas consecuencias que podía traer la confusión, en los casos legales, entre los alcaloides vegetales y las bases de la putrefacción.

En 1875 retiró Liebermann de un estómago en plena putrefacción una substancia análoga á la conicina, de la que sólo se di-

ferenciaba en que no era volátil ni tóxica. Uno de los hermanos Lussana, Felice, continuó las investigaciones empezadas en el año anterior, y el químico italiano Paterno extrajo, empleando el procedimiento de Stass, modificado por Otto, diferentes bases de las vísceras en putrefacción.

Desde esta fecha, los trabajos y las investigaciones en este sentido se suceden, aumentando en número, en precisión y en importancia.

En 1876, Brouardel y Boutmy extrajeron de las visceras de una mujer, fallecida con síntomas coleriformes en unión de otras diez personas más, á consecuencia de la ingestión de un pato relleno, una base tóxica de olor á orina de ratones y sumamente parecida á la conicina; de su trabajo dedujeron las siguientes conclusiones:

1.ª Que se forman durante la descomposición cadavérica ciertos alcaloides á los que se ha dado el nombre de ptomainas.

2.ª Que su existencia es incuestionable.

3.ª Que existen diversos.

4.ª Que no siempre aparece uno nuevo en cada caso diferente de putrefacción.

5.ª Que indicando, al parecer, el nombre de *ptomaina* (fugitivo) que los cuerpos de esta clase se alteran y desaparecen fácilmente, debe tenerse presente que no es menos cierto que existen algunos casos en los que ofrecen una fijeza notable.

6.ª Que casi siempre son venenosas, afectando esta acción lo mismo al hombre que á los animales.

7.ª Que su formación puede tener lugar en un espacio de tiempo muy corto.

8.ª Que la acción del frío parece oponerse á su formación.

En el mismo año de 1876 aparecieron las investigaciones primeras de Morigia y Battistini y los trabajos de Nencki sobre los productos de la putrefacción de la gelatina, de los que extrajo la *isofeniletilamina*, que en su lugar estudiaremos.

En 1877 publicó nuevos datos Selmi acerca de un estudio sobre la descomposición espontánea y fuera del alcance del aire, de la albúmina.

En 1878 declaró Gautier, en el Congreso de Higiene de París, que los alcaloides de la putrefacción no se confunden con ninguna

de las bases naturales extraídas de las plantas, pudiendo sólo parecerse algo á las contenidas en algunos hongos.

Van Gelder encontró, por su parte, un producto que daba las reacciones de los alcaloides en las vísceras de un cadáver que contenía arsénico.

Selmi, en una comunicación dirigida el 12 de Diciembre de este mismo año (1878) á la Academia de Ciencias de Bolonia, consignaba las siguientes conclusiones:

1.ª Que el estómago de las personas fallecidas de muerte natural contiene substancias que se conducen con los reactivos lo mismo que ciertos alcaloides vegetales.

2.ª Que estos productos no son ni creatina, ni creatinina, ni tirosina.

Y 3.ª Que se habían hallado productos análogos en alcoholes que habían servido para la conservación de piezas anatómicas.

En 1879, Brouardel extrajo, en un caso químico legal, una base que presentaba las mayores analogías con la veratrina.

Paterno y Spica, casi al mismo tiempo, retiraron del hígado humano fresco dos bases que caracterizaron con bastante precisión, y Fauconier, por su parte, obtuvo idéntico resultado operando sobre el hígado de vaca.

En 1880 publicaba G. Pouchet su memoria titulada *Contribución al estudio de las materias extractivas de la orina*, en la que consignaba que había extraído de esta excreción un alcaloide fijo, oxidable, de cloroaurato y cloroplatinato bien caracterizados y delicuescentes, cuya base tenía una potencia tóxica considerable, ejerciendo en el organismo una acción tetanizante y estupefaciente bien marcada: la muerte sobrevenía con el corazón *en sístole*. Al mismo tiempo indicaba que el organismo vivo producía substancias alcalóideas, entre las cuales estaban la alantoína, la carnina y otras indeterminadas, cuyo estudio no le fué posible ultimar.

El químico italiano Spica publicaba casi al mismo tiempo en la *Gazzetta chimica italiana* (tomo x, pág. 492) una memoria *Sobre algunas substancias, que poseen los caracteres de los alcaloides, encontradas en el organismo animal durante la vida*, en la que exponía que, empleando el método de Dragendorff, había extraído del líquido abdominal de un embarazo extrauterino una base amorfa muy venenosa, con todas las propiedades de las ptomaínas

y con una acción midriática sumamente notable. Esta memoria dió lugar á una empeñada discusión entre su autor de una parte y Paterno de otra, discusión que terminó entrando ambos químicos á formar parte de la Comisión creada por una decisión ministerial, y emprendiendo juntos una serie de experiencias cuyo resultado veremos más adelante.

Por entonces también los profesores italianos Giannetti y Corona aislaron de las vísceras de un hombre de veinte años varias bases, del grupo de las ptomainas, notablemente tóxicas, y Brouardel y Boutmy extrajeron de un cadáver, que había permanecido diez y ocho meses debajo del agua, un alcaloide sumamente parecido á la veratrina por su manera de conducirse con los reactivos.

En 1881, Feltz y Ritter demostraron la toxicidad de la orina normal y reciente: Bocci hizo constar que la orina de un mismo individuo es más tóxica después de las comidas que en los espacios de tiempo que las separan, y más también cuando procede de individuos vigorosos que cuando ha sido eliminada por las mujeres ó los viejos; y Gautier empezó sus notables trabajos sobre los alcaloides fisiológicos, á los que dió el nombre de *leucomainas*, señalando de paso la acción reductora que sobre el ferricianuro de potasio ejerce el extracto de la saliva, análoga enteramente á la que caracteriza á las ptomainas, y practicando, casi simultáneamente, muy curiosas experiencias sobre la naturaleza del veneno de la serpiente llamada por los portugueses *Cobra capello* (Naja tripudians). La analogía que existe entre los productos de la fermentación bacteriana de los albuminoides y los formados durante su vida normal por las células, bien observada por el mismo Gautier, fué lo que indujo á este autor á suponer la existencia, que sus trabajos prácticos confirmaron después, de ptomainas ó alcaloides putrefactivos en las excreciones ordinarias y normales del hombre. Examinando la base retirada por Pouchet del organismo vivo en 1880, base cuyo análisis no hizo este último por carecer de cantidad, afirmó que era una *ptomaina normalmente producida en la orina* y dotada de todas las propiedades químicas y fisiológicas de esas mismas ptomainas que Selmi y él estudiaban por entonces, siendo éste el primer ejemplo de un alcaloide de los llamados cadavéricos, producido por el juego normal de las funciones de la vida, ejemplo que confirma en un todo la opinión particular que acerca de la división arti-

ficiosa entre ptomainas y leucomainas, tan extendida hoy, tenemos y hemos hecho constar ya en otro sitio de este trabajo.

En 1882 aparecieron los trabajos de Bechamp, cuyo autor, con motivo de un supuesto envenenamiento por la carne de cerdo, trató de buscar las ptomainas, encontrándolas efectivamente con todos sus caracteres propios, pero sin acción tóxica alguna determinada. Extrañando esta inocuidad, llevó á cabo una serie de experiencias que vieron la luz en el tomo 95, pág. 973, de los *Comptes rendus de l'Academie des Sciences* de París, correspondiente al año 1882, y de las cuales resultan demostradas de un modo suficiente, en opinión de su autor, las siguientes conclusiones:

1.ª Ciertos productos normales del organismo, aun las mismas materias albuminoideas, poseen las reacciones de las ptomainas.

Y 2.ª Los productos de la digestión, gástrica ó pancreática, de todas las materias albuminoideas gozan de ciertos caracteres de las ptomainas.

Efectivamente, de los experimentos de Bechamp resulta que los productos de la digestión gástrica y pancreática de la musculina, fibrinina, caseína y condrina, procedente de un cartílago costal, dan una sustancia soluble en el alcohol de 95°, que la cede, cuando se alcalinizan los líquidos, al éter, y que precipita con el ioduro mercúrico potásico, con el ioduro de potasio iodurado, con el cloruro platínico, y que reduce en el acto al ferricianuro potásico, carácter este último universalmente admitido como peculiar y propio de las ptomainas.

Esta substancia, cuando se ha obtenido por digestión gástrica de la fibrina, presenta, puesta en contacto del ácido sulfúrico al 1 por 100, la reacción coloreada que caracteriza á la curarina, de la que se distingue bien, sin embargo, porque ésta se colorea en púrpura por el ácido nítrico, y aquélla, en igualdad de circunstancias, lo hace en amarillo.

Por entonces también Schlagdenhauffen extrajo algunas bases, fisiológicamente estupefacientes, de dos moluscos: la *Ostrea edulis* y el *Pholas dactylus*.

En el número correspondiente al 12 de Agosto de 1882 de los *Comptes rendus de la Société de Biologie de Paris*, y en el del 10 de Octubre del mismo año de la *Revue de Médecine*, aparecieron los primeros trabajos de Bouchard sobre los alcaloides de la orina; tra-

bajos que continuó hasta 1884, y que versaron lo mismo sobre las orinas normales que sobre las patológicas.

En el mismo año publicaron Spica y Paterno los primeros resultados obtenidos de sus trabajos en común, tomando como primera materia para sus estudios la sangre de buey recogida á su salida por la vena misma; de los análisis practicados, siguiendo el método de Stass, modificado por Otto, resultó confirmada la presencia en ese líquido de varias bases bien caracterizadas.

Guareschi y Mosso obtuvieron análogo resultado operando con el cerebro fresco y con el corazón y los pulmones de los animales en igual estado de conservación.

Por último, en el mismo 1882 practicó Gessard sus trabajos é investigaciones sobre la piocianina y la pioxantosa, materias colorantes ambas que se hallan en el pus azul que aparece en determinadas circunstancias en las heridas, y la primera de las cuales había sido descubierta por Fordos con mucha anterioridad.

En 1883 publicó Pouchet sus investigaciones sobre los alcaloides derivados de la fermentación pútrida: considera este autor, y es otra razón más en apoyo de la opinión particular que acerca de este asunto abrigamos, «como idénticos, ó á lo menos como muy parecidos, á los compuestos de naturaleza alcalóidica normales en la orina, heces y excreciones, y á los producidos en la putrefacción, al abrigo del aire, de las materias proteicas ó de los cadáveres ó sus vísceras». Este químico precisó sus investigaciones hasta el punto de fijar la fórmula de dos de las bases por él separadas, á las que creía se debía considerar como dos oxibetaínas, y cuyas bases estudiaremos en el lugar oportuno.

En este mismo año aparecieron las primeras notas acerca de los trabajos emprendidos por Gautier y Etard acerca del estudio preciso de los productos de la fermentación de los albuminoides; las de Coppola sobre las substancias alcalóideas por él retiradas de la sangre reciente de perro, siguiendo los procedimientos de Stass, Otto y Dragendorff; las de Maas de Wurtzbourg, que separó gran cantidad de bases de la carne en putrefacción, y entre ellas tres, de las cuales una era estupefaciente y dos tetanizantes; las de Weir Mitchell sobre la naturaleza del veneno de la serpiente de cascabel; las de Mourson y Schlagdenhauffen, que extrajeron una ptomaina perfectamente caracterizada del líquido amniótico, y las de Gua-

reschi y Mosso, que de la carne fresca pudieron obtener la metilhidantoína.

En 1884 publicó Pouchet en los *Comptes rendus de l'Academie des Sciences* los resultados de sus trabajos sobre las bases halladas en los enfermos del cólera: de estos trabajos dedujo las siguientes conclusiones:

1.ª La sangre de los coléricos es siempre neutra ó apenas alcalina.

2.ª Las deyecciones coléricas son, casi siempre, fuertemente alcalinas.

3.ª Tratadas estas deyecciones por el cloroformo, hasta que este líquido no separe ya más substancias solubles, le abandonan un compuesto líquido, oleoso, que se oxida fácilmente, y de una potencia tóxica extrema: inyectado bajo la piel en las ranas, á dosis sumamente refracta, las mata con gran rapidez, haciendo muy lentos los movimientos del corazón, y produciendo una rigidez cadavérica inmediata y de las más intensas.

El mismo año aparecieron las observaciones de Lepine y Guerin sobre la presencia de las ptomainas en las orinas y ciertos líquidos patológicos, y sobre su acción en el organismo: según estos autores, las orinas de los tíficos determinan la lentitud en los movimientos del corazón y su detención *en diástole*, mientras que las de los pneumónicos le dejan *en sístole*, sin que se observe retraso ninguno previo en sus contracciones.

Foa y Pellacani publicaron también una serie de curiosísimas observaciones sobre la potencia tóxica de los principios alcalóideos extraídos de las principales vísceras humanas en estado fresco: según estos autores, los órganos que dan bases más venenosas son el cerebro y las cápsulas suprarrenales; siguiendo á éstas, en orden de mayor á menor, los testículos, los riñones, los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo, que es casi por completo inofensivo.

Al mismo tiempo, Calmeil caracterizaba la metilcarbilamina en el veneno del sapo.

Bouchard, continuando sus estudios sobre la toxicidad de las orinas, consignaba que el mínimum de esta acción se encontraba en las emitidas en el momento de acostarse, y el máximum algunas horas después de levantarse: el trabajo al aire libre disminuye esa toxicidad en un 27 por 100 en las orinas del día, y en un 40

por 100 en las de la noche; el aire comprimido produce igual efecto en la proporción de un 43 por 100 del total de orina emitida en las 24 horas: demostró, por último, que las orinas de la noche tienen una acción decidida convulsivante, y las del día, en cambio, narcótica.

En el año siguiente, 1885, aparecieron los primeros trabajos de Brieger acerca de varios alcaloides de este grupo, que pudo aislar y caracterizar debidamente: entre ellos figuran la *peptotoxina*, la *cadaverina*, *neuridina*, *putrescina*, *saprina*, *midaleína*, etc., que en su lugar oportuno estudiaremos con todo detenimiento.

En este mismo año vieron la luz pública los trabajos de Pouchet y de Villiers sobre las bases extraídas de las excreciones y deyecciones de los coléricos, y sobre las orinas patológicas; los de Boeklisch acerca de las bases formadas en la putrefacción de los pescados (arenques y percas muy especialmente); las de Le Bon sobre la génesis del cólera, y la influencia que en ella pudieran tener las bases volátiles que, según él, se desprenden en algunos estanques y arrozales de las cuencas del Ganges y del Irawady; los de Salkowski sobre el principio venenoso de ciertas almejas; los de Anrepp acerca de la base tóxica que se desarrolla en los pescados salados (esturión ó sollo) que se consumen en las orillas del Volga, y en general en todo el interior de Rusia; los de Vaughan Novy sobre la substancia á la que debe el queso las propiedades tóxicas que en ocasiones presenta; y, por fin, los de la Real Comisión de la Universidad de Roma, publicados por Marino Zuco, de cuyos trabajos parecen querer deducir sus autores que todas las reacciones estudiadas y demostradas por los químicos, que antes se habían ocupado de la cuestión, se deben á la neurina y colina que se encuentran siempre en estos casos, como consecuencia natural y lógica del desdoblamiento de la lecitina, que forma parte de la inmensa mayoría, por no decir de todos los tejidos orgánicos, bajo la influencia de los ácidos de diversa naturaleza empleados en las manipulaciones necesarias para la extracción de esos principios.

En 1886 continuó publicando Brieger los notables resultados de sus investigaciones; describió Gram las bases curarizantes por él separadas de la levadura de cerveza en putrefacción; Gautier hizo conocer los detalles de sus importantes trabajos sobre los productos de la fermentación de la carne de los pescados, describiendo

las bases por él aisladas, que estudiaremos en su lugar correspondiente, y además su notable trabajo sobre las que él llamó leucomainas creatínicas; Chibret é Izarn dieron á luz sus estudios de detalle sobre las bases de las orinas; publicó Hugonnencq su curiosa memoria sobre los alcaloides de origen animal; Morelle su trabajo acerca de las bases del bazo, cuya acción estudió Laborde; Ehrenberg y Nauwerck sus estudios sobre los principios tóxicos de los embutidos venenosos, causantes de la curiosa afección llamada *Botulismo;* Kossel la monografía por él escrita acerca de la *adenina* que descubrió en el páncreas, trabajando en el Instituto Fisiológico de Berlín; y, por fin, Hoffa, una nota en la que describía la base que, según él, caracteriza á los cultivos del *Baccillus antracis*, á la que llamó *antracina.*

En 1887 publicó Bouchard sus *Lecciones sobre las intoxicaciones en las enfermedades;* Brieger los resultados de sus estudios sobre las bases del cólera; Bocklisch los suyos acerca de los productos de los cultivos del *Vibrio proteus;* Wallace, Wolff, Stanton y Schearer las observaciones hechas sobre los principios tóxicos que se encuentran en la leche, helados y dulces de crema preparados con leches alteradas, á consecuencia de las numerosas intoxicaciones observadas en la estación balnearia de Long-Branch, en el Estado de Nueva Yorck.

En 1888 presentó Thudichum á la Academia de Ciencias de París su curioso trabajo sobre los alcaloides de la orina; publicaron Gautier, y su preparador entonces el chileno Mourgues, hoy uno de los más distinguidos profesores de la Universidad de Lima, su notable estudio sobre las bases del aceite de hígado de bacalao; descubrió Kobert, de Dorpat, una toxalbúmina especial en algunos arácnidos, y Roux y Yersin publicaron sus observaciones sobre el principio tóxico contenido en los cultivos del bacilo de Loeffler.

En 1889 estudió detalladamente Delezinier el alcaloide descubierto en 1879 por Brouardel, y que ofrecía los caracteres de la veratrina, é indicó un aparato y un manual operatorio sumamente curiosos para practicar las reacciones de estos cuerpos, eminentemente alterables muchos de ellos por el aire, fuera del contacto de éste, y en atmósfera de un gas inerte, variable á voluntad.

Roberto Wurtz publicó en este mismo año su estudio sobre las leucomainas de la sangre, descubriendo y estudiando con todo de-

talle la *plasmaína;* cuya fórmula $C^5H^{15}N^3$ estableció, fijando hasta la proporción (3 gramos por 100 litros) en que se encuentra en aquel líquido.

También en 1889 vieron la luz los trabajos de Godet sobre los alcaloides de la orina; de Maurice de Thierry sobre las bases de la grasa humana, de la que obtuvo una poco tóxica, otras dos no bien definidas, y la trimetilamina; de Martín sobre el albuminoide venenoso que existe en los frutos del *Carica papaya* y del *Abrus precatorius;* de Griffiths sobre numerosas bases producidas indudablemente por el desarrollo de determinados y muy diversos organismos; de Wooldridge acerca del principio por él llamado *toxifibrinógeno*, que se halla en algunas enfermedades del corazón; y, por fin, de Hankin sobre la substancia venenosa que parece en los cultivos de la bacteridia carbuncosa.

En 1890 se han publicado, entre otros muchos, los trabajos y estudios de Brieger y Fränkel acerca del principio activo del bacilo de la difteria; de Kitasato y Weyl sobre la tetanotoxina; de Baginski y Stadthagen acerca de la ptomaina especial del bacilo característico del *cólera infantum;* de Anrepp sobre el alcaloide hallado por este químico en los cerebros de los perros rabiosos; de Roos sobre las diaminas que aparecen en las orinas de los cistinúricos, y que ya antes habían sido estudiadas por Udranzsky y Baumann; de Tizzoni, Cattani, Vaillard y Vincent acerca de la naturaleza de los principios venenosos formados bajo la influencia del bacilo de Nicolaïer (bacilo del tétanos); y de Griffiths, que continuó y aun en el día sigue con sus curiosas investigaciones.

En 1891 han aparecido: el notable estudio de Bordas (Tesis de la Facultad de Medicina de París, núm. 39-1891) sobre la putrefacción, en el que indica las reacciones que caracterizan á las bases producidas por el cultivo puro á + 38° hecho en fetos de cerdo, debidamente preservados de toda otra infección, de diversos organismos, entre los que figuran el *Staphilococus piogenus-aureus*, los *bacilos verdes fluorescentes*, liquidante y no liquidante, el de Eberth, el *coli-commune*, el de *la septicemia* de Koch, el de la *roseola del cerdo* y la *bacteridia carbuncosa:* el trabajo de Hahn, de Berlín, sobre la tan famosa tuberculina de Koch; el de Metschnikoff acerca de este mismo asunto, y los de Crookshank y Herroum sobre la base segregada por el bacilo tuberculoso.

Por último, en el año actual, y entre algunos otros de menor importancia, han aparecido varias notas de Griffiths acerca de otras tantas bases características de determinadas afecciones; los estudios de Bonardi sobre la base de las secreciones tuberculosas; los de Babés acerca de la segregada por el bacilo del muermo, y los trabajos de Ogier y Minovici, practicados en el laboratorio de la Prefectura de Policía de París, acerca de la influencia de las ptomainas en la investigación toxicológica de los alcaloides vegetales, y que han permitido á sus autores establecer las siguientes importantísimas conclusiones:

1.ª Los residuos extraídos del hígado y de los riñones son idénticos.

2.ª Salvo en una experiencia, en todas las practicadas con cadáveres de individuos en los que no existía ni sospecha siquiera de envenenamiento, se han hallado substancias que tenían los caracteres generales de los alcaloides.

3.ª Se observa que no son los cadáveres más avanzados en la putrefacción los que más residuos alcalóideos suministran: parece aumentar la proporción de éstos á medida que la descomposición avanza; pero pasado cierto límite, que puede fijarse en veinte días de conservación á una temperatura media, empieza á disminuir.

4.ª De los reactivos generales, el más sensible, sin género alguno de duda, es el ioduro de potasio iodurado.

5.ª Los reactivos empleados no tienen todos evidentemente igual valor: algunos dan, con ciertas ptomainas, reacciones que se parecen á las de algunos alcaloides; pero como estas reacciones son siempre poco claras, si se recuerda que una sola reacción coloreada no basta para formular conclusiones precisas y que es necesario, para llegar á estas conclusiones, poder apoyarse sobre todo un conjunto de caracteres químicos y fisiológicos, vemos que, en realidad, los peligros de error son muy limitados.

6.º Es muy posible que, en muchos casos, la presencia de una ptomaina, al mismo tiempo que la de un alcaloide vegetal, impida demostrar las reacciones propias de éste; siendo fácil, por lo tanto, que en algún caso de verdadero envenenamiento no se ponga éste en claro por culpa de las bases putrefactivas; lo que nunca podrá suceder en el caso contrario, es decir, que se afirme la existencia de un alcaloide vegetal donde no le haya, por confundirlo con una ptomaina.

MM. Ogier y Minovici concluyen con las frases siguientes, que traducimos literalmente, y que creemos poder hacer nuestras en toda su extensión: *Nuestros errores en esta difícil materia de la investigación de los alcaloides vegetales tienen por resultado más bien absolver á un culpable que hacer condenar á un inocente.*

Con esto consideramos terminado cuanto nos habíamos propuesto exponer para constituir una ojeada ligera sobre la historia de este importante punto de vista de la moderna Toxicología química. En el día forman todos estos conocimientos un verdadero y nutrido cuerpo de doctrina, un tanto disperso por el campo de la ciencia, y un mucho difícil de ordenar; empresa que trataremos de resolver en las páginas siguientes.

PROCEDIMIENTO DE EXTRACCIÓN

Muchos y muy variados son los propuestos hasta el día para obtener las diferentes bases que más adelante hemos de estudiar: en realidad, sólo tres ó cuatro pueden emplearse con probabilidades de acierto; pero el interés histórico de los mismos que están desechados es tan grande, que haremos una exposición, siquiera sea muy ligera, de todos ellos, para llenar mejor el objeto del presente trabajo.

Para ordenar un poco la serie de descripciones que vamos á hacer, dividiremos todos los métodos y procedimientos propuestos para la extracción de las bases del organismo en dos grandes grupos: *procedimientos generales*, que son aquellos que se han ideado con el objeto de hacerlos aplicables á todos los casos, sean éstos los que fueren, y *procedimientos especiales*, que no tienen más objeto, como su mismo nombre lo indica, que la separación de un grupo determinado y siempre limitado de compuestos. Entre los primeros, debemos ocuparnos del de Stass, modificado por Otto: del de Dragendorff, de los de Gautier, de los de Brieger, y del de Ogier y Minovici, últimamente propuesto por estos autores, y que en realidad no ofrece novedad más que en algunos detalles prácticos de ejecución: entre los segundos figuran los propuestos para la separación de las bases de la orina por Gautier, Pouchet, Villiers, Bouchard, Chibret é Izarn y Thudichum; para los de la carne fresca por Gautier y Guareschi y Mosso; para las del aceite de hígado de bacalao por Gautier y Mourgues; y para las bases de la putrefacción de la fibrina y de la peptona por Guareschi y Brieger respectivamente.

A.—Procedimientos generales.

Stass-Otto.—Consiste en mezclar las materias que se analizan, divididas finamente, con el doble de su peso de alcohol de 90°, acidulado con ácido tártrico; digerir la mezcla durante 24 horas á una temperatura de +70-75°; dejar enfriar; filtrar con expresión del residuo, y repetir con éste igual tratamiento; los líquidos reunidos se evaporan á una temperatura que no debe exceder de +35-40° en baño de maría, bien en el vacío, bien estableciendo una corriente de hidrógeno, y aun de aire si se quiere, para acelerar la evaporación: si durante ésta se separan, como sucede de ordinario, materias grasas, se deja enfriar el líquido y se filtra, una vez frío, por un filtro previamente humedecido con agua destilada. El líquido filtrado se mezcla con vidrio en polvo, no muy fino y bien lavado previamente, y se evapora por fin hasta consistencia de extracto: se trata entonces por el alcohol absoluto, añadiendo este disolvente por pequeñas porciones, y mezclándole bien con el residuo extractivo á cada nueva adición, hasta que la porción recién añadida no produzca enturbiamiento en el líquido; se deja éste entonces 24 horas en reposo: se filtra después de ese tiempo y evapora nuevamente el líquido filtrado en el vacío ó en las mismas condiciones que antes hemos dicho: el residuo se disuelve en la menor cantidad posible de agua, se satura el exceso de ácido que contiene por el bicarbonato sódico, y se somete á la acción disolvente del éter, que separa las bases abandonándolas después por la evaporación espontánea, fuera del acceso de aire húmedo.

Este procedimiento, realmente clásico, ha sido sumamente elogiado por Tamba en el estudio comparativo que sobre este asunto llevó á cabo, y cuyos resultados se publicaron en 1887 (*Archiv. der Pharm.*, 1887, pág. 408), diciendo que era el mejor de los entonces conocidos, y aun hoy Guareschi asegura que, bien practicado, da inmejorables resultados. El autor de esta memoria ha tenido ocasión de aplicarle repetidas veces, y siempre con verdadera confianza, si bien se trataba en todos los casos de la investigación de alcaloides vegetales.

Dragendorff. — Recomienda este autor diluir en agua las ma-

terias sospechosas, de manera que resulte una mezcla fluida: añadir 10 c. c. de ácido sulfúrico al 1/5 por cada 100 c. c. de ésta; digerir el líquido ácido á la temperatura de +50° en baño de maría: filtrar con expresión del residuo, repitiendo con éste el mismo tratamiento; reunir los líquidos filtrados; evaporarlos, siempre en baño de maría, hasta consistencia siruposa; introducir el residuo de la evaporación en un frasco; añadir un volumen triple ó cuádruple de alcohol de 95°; mantener la mezcla en un sitio templado durante veinticuatro horas; filtrar, evaporar el alcohol en una retorta; añadir agua hasta completar 50 c. c.; agitar este líquido con 20 ó 30 c. c. de bencina, y repetir este tratamiento segunda vez, reuniendo las dos porciones de bencina, una vez separadas de la solución acuosa; alcalinizar ésta por el amoniaco; calentar la mezcla á +40-45°, y agitarla por dos veces con 50 c. c. cada una de nueva bencina disolvente, que separa la base ó las bases que se buscan, y que pueden purificarse por lociones con agua fría del residuo que resulte de la evaporación espontánea del hidrocarburo, y después por disolución en el agua hirviendo que, por evaporación ulterior, abandona el producto apetecido en un estado de pureza suficiente. Es mejor, sin embargo, disolver el residuo bencínico en el agua acidulada con el ácido sulfúrico, y precipitar de nuevo esta disolución por el amoníaco, separando entonces el alcaloide que resulta libre, por la bencina. La evaporación de ésta debe hacerse en la estufa, y á una temperatura que no exceda de +40°.

Este procedimiento ha sido muy discutido por los químicos, la mayor parte de los cuales le reprochan, sobre todo, el emplear una cantidad excesiva de un ácido tan enérgico como el sulfúrico, bajo cuya influencia es muy fácil que se produzcan en las materias analizadas bases que acaso no se hallaran antes en ellas; y esta objeción es tan fundada, que en la última edición alemana del *Manual de Toxicología* de Dragendorff, publicada en Gotinga en 1888, y no traducida todavía al francés, recomienda no añadir más ácido sulfúrico diluido que el preciso para que la mezcla resulte ligeramente ácida. A pesar de todo, la mayor parte de los autores que en estos estudios se ocupan, y entre ellos Gautier, Brieger, Guareschi, Coppola, Mosso, Waugham, Novy, etc., prefieren el procedimiento de Stass al que acabamos de exponer. Realmente, el distinguido químico de Gotinga es el único que para estas separacio-

nes recomienda el ácido sulfúrico, pues los demás prefieren otros, ó menos activos, ó de acción más fácil de regular; Stass y Gautier, por ejemplo, usan el ácido oxálico; Prollius y Otto, el tartárico: Rodger, Gerdwood, Graham, Husemann, Schonnenschein, Brieger, Erdmann y Uslar, el clorhídrico; Thomas el acético, y Palm el fosfórico; de todas maneras, el procedimiento ideal sería el que no emplearа ácido ninguno, y en este camino, el primer paso, como lo veremos á su tiempo, lo han dado Guareschi y Mosso de una parte, Gautier de otra, y, hasta cierto punto, Brieger de otra.

Gautier.—El primer procedimiento que empleó este químico en los trabajos que emprendió en 1872, consistía en coagular por el calor el líquido pútrido acidulado con ácido sulfúrico; sobresaturar la mezcla por una lechada de cal; filtrar y destilar el líquido filtrado; el producto destilado contenía, además del amoniaco y de la trimetilamina, una base oleosa que separaba al estado de cloroplatinato.

El residuo calizo que resultaba en la retorta después de la destilación, lo desecaba en el vacío; pulverizaba la masa seca y la trataba por el éter alcohólico hasta separación completa de todas las materias solubles. Evaporaba la solución resultante; disolvía el residuo en éter de 56° y sometía el líquido á la acción del ácido clorhídrico gaseoso, que transformaba las bases en clorhidratos que se depositaban al poco tiempo. De la mezcla de éstos separaba las diversas bases que lo constituían, por el procedimiento general de destilación ó de precipitación fraccionada.

Gautier modificó este procedimiento en sus trabajos, en unión de Etard, verificados desde 1881 á 1883, sobre grandes masas de materia, operando del modo siguiente:

Se destilan en el vacío y á baja temperatura los productos sólidos y líquidos de la putrefacción; el residuo de esta destilación se agota por éter á 56°, que disuelve las ptomainas mezcladas con una gran cantidad de un ácido graso que cristaliza al destilar el éter; las aguas madres de esta cristalización se tratan por ácido sulfúrico diluído para disolver los alcaloides y precipitar el resto del ácido antes citado. Se filtra y trata el líquido filtrado por potasa hasta alcalinizarlo francamente; se agita con éter, que se separa y evapora espontáneamente en una atmósfera no oxidante; como residuo quedan varias bases, que se pueden precipitar separadamente empleando

el cloruro platínico en las condiciones ordinarias para estos casos particulares.

El líquido alcalino que se ha tratado por el éter contiene todavía algunas bases, que pueden extraerse empleando como disolvente el alcohol amílico.

En 1886 volvió Gautier á introducir algunas modificaciones en su procedimiento, quedando éste transformado del modo siguiente: se acidulan los líquidos pútridos por el ácido sulfúrico; se separan por filtración los ácidos grasos que resultan en libertad; se destila el líquido filtrado, en el vacío ó á una temperatura lo más baja posible; se alcaliniza con barita el residuo siruposo, después de separar los cristales que pudieran haberse formado; se agita el líquido alcalino con cloroformo para separar las bases libres; se destila este disolvente á baja temperatura, ya en el vacío, ya en una atmósfera de ácido carbónico; al líquido que queda como residuo se le añade agua y ácido tartárico, que hace que se deposite una resina parda; se filtra para separar ésta, y al líquido se añade potasa, que hace desprenderse un olor especial á carbilamina y pone en libertad las bases, que se disuelven en el éter y quedan como residuo, por evaporación espontánea de este disolvente en atmósfera limitada y sobre potasa cáustica. La separación ulterior de éstas se hace, como ya hemos dicho repetidas veces, ya por destilación, ya por precipitación fraccionada. Guareschi y Mosso, que emplearon este procedimiento en sus investigaciones, aseguran que da muy buenos resultados.

En 1890 simplificó un tanto su autor el procedimiento anterior, aconsejando añadir ácido oxálico á las primeras materias hasta que no se depositen más ácidos grasos; filtrar la substancia para separar éstos; destilar el líquido filtrado mientras pasen al recipiente productos turbios; alcalinizar con cal la parte no destilada; separar el precipitado que se forma; destilar hasta sequedad el líquido alcalino en el vacío, recibiendo los vapores en el ácido sulfúrico diluído; neutralizar el líquido destilado y evaporarle hasta sequedad, separando el sulfato amónico que cristaliza; trazar las aguas madres muy concentradas por el alcohol de 96 á 98°, que disuelve los sulfatos de las ptomainas; desalojar el alcohol de la solución por evaporación de ésta; añadir al residuo sosa cáustica hasta reacción alcalina, y tratar la mezcla sucesivamente por éter ordinario, éter

del petróleo y cloroformo que dejan diferentes bases libres, como residuo de su evaporación espontánea.

El residuo que queda en el aparato destilatorio, con el exceso de cal que contiene las bases fijas, se trata, después de desecarlo y triturarlo, por éter de 36°, que disuelve aquéllas. Se evapora este éter y el residuo se disuelve en un poco de agua acidulada, repitiendo la precipitación de las bases en esta nueva disolución, para extraerlas otra vez por el éter, quedando ya, en este caso, en estado de pureza.

Por último, en el tomo de Química biológica que ha publicado en el año actual Gautier, admite el siguiente procedimiento para la extracción de las ptomainas.

Se agotan las materias sometidas al análisis por el agua hirviendo; se filtra; precipitan los líquidos por el acetato de plomo; se filtra de nuevo, se añade al líquido un exceso de ácido oxálico para precipitar el plomo; se repite la filtración, evapora el líquido filtrado añadiendo ácido oxálico, si se percibiera olor á ácido acético; se trata el producto de la evaporación por lechada de cal clara para separar la mayor parte, no el total del ácido oxálico libre; se concentra la mezcla hasta consistencia de jarabe espeso, á ser posible en el vacío; el residuo se trata por el alcohol de 98°, que disuelve los oxalatos de los alcaloides; se filtra, se evapora el líquido; se tritura el extracto siruposo, ligeramente diluído en agua, con su peso de una mezcla de dos partes de creta y una de cal apagada, en polvo; se calienta la masa á una temperatura de $+35-40°$, mientras se desprenda olor á amoníaco; recogiendo, si fuere preciso, las bases volátiles que pueden quedar en libertad; se agota el residuo por el alcohol á 83° hirviendo, que disuelve los alcaloides; se precipita en este líquido alcohólico los indicios de cal que contiene por el ácido oxálico; se filtra; se satura el alcohol por el ácido clorhídrico, y el producto se evapora en el vacío sobre cal apagada. Como residuo quedan los clorhidratos de las bases.

Para efectuar la separación de éstas, se precipitan por el cloruro mercúrico las bases precipitables por este reactivo; se deja la mezcla en contacto veinticuatro horas; pasadas éstas se filtra; se somete el líquido á la acción del hidrógeno sulfurado, que separa el exceso de mercurio, y se filtra; el producto filtrado contiene entonces las bases no precipitables por el cloruro mercúrico al estado de clorhidratos; se evapora, y el residuo, ó bien se somete á la destila-

ción con magnesia para separar las bases fijas de las volátiles, ó bien se precipita por el cloruro platínico para después ir extrayendo, por su distinta solubilidad, los diversos cloroplatinatos que pueden formarse.

El precipitado formado por el cloruro mercúrico, y que contiene todas las bases que forman con esta sal compuestos insolubles, se interpone en agua y se descompone por el hidrógeno sulfurado; se filtra, y el líquido se trata sucesivamente, primero, por el acetato de cobre en frío; segundo, por la misma sal en caliente, que en este caso separa las bases xánticas; y tercero, por el cloruro mercúrico nuevamente, ó bien por el cloruro platínico en solución alcohólica.

Si se quiere hacer un análisis completo de los productos de la putrefacción, se deben también separar las albumotoxinas: para esto se precipitan antes todos los líquidos sobre los que se ha de trabajar, por el sulfato amónico en polvo, evitando así la alteración de estos delicados principios por la acción del calor, los ácidos, etc., que después se han de emplear; el líquido filtrado se evapora en el vacío; trata el residuo por alcohol de 75°, que disuelve los sulfatos de las ptomainas, dejando como insoluble el amónico; filtra, evapora el alcohol filtrado; disuelve el residuo en agua y se precipita la solución por el acetato de plomo, continuando ya las operaciones sucesivas como antes hemos dicho. Las toxalbúminas se separan del precipitado formado por el sulfato amónico, por el tratamiento especial que expondremos al ocuparnos de estos compuestos.

El residuo calizo, tratado por el alcohol de 89°, puede contener algunas bases fijas, la *protamina* entre ellas: para separarlas se le acidula ligeramente con ácido oxálico; se trata la mezcla por el agua hirviendo; neutraliza el líquido por algunas gotas de agua de cal; filtra de nuevo y evapora á un calor suave; como residuo queda el alcaloide libre.

Hemos tenido noticia un poco tarde de este procedimiento para ensayarlo, pues habíamos empezado ya los trabajos prácticos que forman el final de esta memoria. De todas maneras nos parece que, para el estudio completo de las bases formadas en cualquier putrefacción, es el más acabado de cuantos hasta el día se han propuesto, aunque un poco largo y pesado por las numerosas manipulaciones que exige.

Brieger.—Cuatro son los procedimientos que vamos á exponer, debidos al distinguido químico berlinés; de ellos conocemos prácticamente el tercero, que es el que hemos seguido en nuestros trabajos de investigación con muy buen resultado; el último es el que propuso últimamente, y que no hemos aplicado todavía por falta de tiempo hábil para hacerlo; en teoría parece un buen método, si bien creemos que no permite extremar tanto la separación entre las diferentes bases, como el de Gautier del presente año.

1.° Propuesto por su autor para la separación de las bases de la putrefacción de la carne. =Se hierve la mezcla putrefactiva, añadiendo agua si fuere preciso; se filtra; se precipita por el acetato de plomo; se filtra de nuevo, y se somete el líquido á la acción del hidrógeno sulfurado para separar el exceso de plomo; se filtra otra vez y se evapora hasta consistencia siruposa; el residuo se disuelve en el alcohol amílico; se evapora éste, y el extracto resultante se trata repetidas veces por el agua; los líquidos acuosos reunidos se evaporan; acidula con ácido sulfúrico el residuo y agita con éter para separar los oxácidos orgánicos que contiene en abundancia; separado el éter, se concentra el líquido hasta el cuarto de su volumen primitivo para expulsar los ácidos volátiles que también retiene en disolución; se precipita el ácido sulfúrico por la barita, y el exceso de ésta por el ácido carbónico; el líquido claro que resulta se calienta para desalojar la porción de este ácido que permanece disuelta, y se filtra; se añade un exceso de cloruro mercúrico; se recoge el precipitado que se forma; se le lava y descompone, interpuesto en agua, por el hidrógeno sulfurado, y se filtra; el líquido filtrado abandona por evaporación los clorhidratos de las bases.

2.° Como modificación al anterior, y con el mismo objeto, propuso Brieger, poco después de publicado aquél, el siguiente. Se hierve la masa en putrefacción; se filtra, y el líquido filtrado se descompone por el cloruro mercúrico; se filtra; descomponen por separado el líquido, y el precipitado interpuesto en agua por el hidrógeno sulfurado; se filtra, y siempre separadamente se evaporan los líquidos, tratando después los residuos por alcohol absoluto, que disuelve los clorhidratos de las bases, de cuya disolución se separan éstos por nueva evaporación.

Una vez separados estos clorhidratos, las aguas madres alcohólicas, en las que se depositaron, se concentran hasta consistencia

siruposa, y precipitan por el subacetato de plomo; se filtran; descompone el líquido por el hidrógeno sulfurado; filtra de nuevo y adiciona con cloruro mercúrico, que forma un nuevo precipitado; se filtra; somete el líquido á la acción del sulfhídrico para privarle del mercurio; filtra otra vez; evapora hasta consistencia siruposa; disuelve el residuo en el alcohol absoluto, y precipita esta solución por otra alcohólica de cloruro platínico, que separa las bases al estado de cloroplatinatos.

En lugar de esta serie de enojosas manipulaciones, propuso Brieger con posterioridad hervir los líquidos alcohólicos, de los que se obtuvieron los primeros clorhidratos cristalizados, con carbón animal; filtrar, evaporar, disolver en alcohol absoluto el residuo, y repetir los tratamientos hasta que se obtenga un líquido incoloro; precipitar éste entonces por el cloruro platínico; recoger el precipitado de cloroplatinato, descomponerle por el hidrógeno sulfurado, y evaporar el líquido claro resultante, de preferencia en el vacío.

3.° El tercer procedimiento ideado por Brieger, y que hemos seguido nosotros con resultados muy satisfactorios por su brevedad y precisión, consiste en tratar en caliente las substancias en putrefacción por el agua, adicionada de ácido clorhídrico en cantidad tal, que la reacción ácida no sea nunca demasiado marcada; filtrar; evaporar los líquidos hasta consistencia de extracto; disolver éste en alcohol de 90°; filtrar de nuevo; precipitar esta solución por otra alcohólica de cloruro mercúrico; filtrar, descomponer por separado el precipitado y el líquido por el hidrógeno sulfurado; filtrar de nuevo; evaporar los líquidos; disolver el residuo en alcohol absoluto, y precipitar estas soluciones por el cloruro platínico, separando después las diversas bases por la diferente solubilidad de los cloroplatinatos.

4.° El último procedimiento, publicado en 1886 por Brieger en su tercer memoria sobre las ptomainas, y citado por Guareschi en la última obra que sobre los alcaloides en general ha dado á la prensa, consiste en dividir finamente las primeras materias; tratarlas poco á poco con agua acidulada con ácido clorhídrico; hervir la mezcla con cuidado, de modo que la operación dure pocos instantes, y que el líquido permanezca ligeramente ácido; concentrar el producto en un baño de maría, hasta consistencia de jarabe, bien operando en el vacío, si fuere posible, bien estableciendo

una rápida corriente de aire en el seno del líquido; tratar el residuo de la evaporación por alcohol de 96°; filtrar y precipitar la solución por otra también alcohólica de acetato neutro de plomo; separar el precipitado por filtración; evaporar el líquido nuevamente hasta consistencia de jarabe; tratarle otra vez por alcohol de 96°; evaporar el alcohol; disolver el residuo en agua; separar el exceso de plomo por el hidrógeno sulfurado; filtrar; acidular el líquido filtrado con ácido clorhídrico; evaporarle hasta consistencia de extracto blando; disolver éste en el alcohol, filtrando después la solución, y precipitar ésta por el cloruro mercúrico, disuelto también en alcohol; filtrar y hervir el precipitado con agua que agrupa las combinaciones mercúricas, según su diferente solubilidad.

El líquido separado por filtración del precipitado producido por el cloruro mercúrico, se evapora hasta fuerte concentración; se le añade sosa en tal proporción que conserve todavía una ligera reacción ácida: se evapora entonces totalmente el residuo; disuelve en agua: neutraliza por completo, añadiendo nueva cantidad de sosa; se acidula después el líquido por el ácido nítrico y se precipita por la cantidad necesaria de ácido fosfomolíbdico; el precipitado que se forma se recoge; lava perfectamente y descompone, operando á un calor muy suave, en baño de maría, por el acetato de plomo neutro; se filtra el producto de la reacción; separa del líquido el plomo que contiene, por el hidrógeno sulfurado; se filtra; evapora de nuevo; disuelve el residuo en alcohol absoluto, el cual deja, como residuo por evaporación, los clorhidratos de las bases que después se separan, bien por destilación fraccionada, bien formando las sales dobles de oro ó de platino, según las bases. clasificándolas despues con arreglo á su solubilidad. De estas sales se obtienen los clorhidratos puros, descomponiéndolas por el hidrógeno sulfurado y del picrato, cuando es ésta la sal de que se dispone, disolviéndole en agua, acidulando el líquido por el ácido clorhídrico y tratándole después por el éter, que separa el ácido pícrico.

Este procedimiento, un poco largo sin duda, es indudablemente bueno; pero, en nuestra opinión, no permite separar tanto número de bases de diferentes grupos como el último de Gautier que ya hemos expuesto.

Ogier y Minovici.—Estos autores, durante sus estudios sobre la influencia de las ptomainas en las investigaciones toxicológicas de

los alcaloides vegetales hechas en el Laboratorio de Medicina legal de la Prefectura de Policía de París, han empleado un procedimiento que no es otra cosa que el de Stass-Otto, con algunas modificaciones que tienen por objeto hacerle más cómodo y de más fácil empleo en algunos casos; la única modificación de alguna importancia práctica consiste en someter al líquido ácido, antes de su saturación por el bicarbonato de sosa, á un tratamiento por éter del petróleo que, separando todas las materias grasas, facilita los ulteriores tratamientos por los disolventes, haciéndolos más fáciles y exactos, puesto que no es preciso tener que luchar continuamente con la presencia de las materias grasas que de ordinario aparecen en esta clase de análisis.

Estos dos autores recomiendan, para separar unas bases de otras, emplear, con el residuo alcalóideo que se obtiene por evaporación del éter con que se tratan los líquidos alcalinizados por el bicarbonato de sosa, el procedimiento de Dragendorff, es decir, la aplicación metódica de los disolventes sobre el líquido acuoso que se obtiene por destilación del referido éter.

Estas son las dos modificaciones de más relieve que Ogier y Minovici han introducido, ó, mejor dicho, han añadido al procedimiento de Stass-Otto para la investigación de las bases de la putrefacción.

B.—Procedimientos especiales.

Gautier.—Para la separación especial de las que este autor llama *leucomaínas* ó alcaloides fisiológicos, ha propuesto en distintas épocas varios procedimientos, de los cuales sólo expondremos tres con algún detalle.

1.° Se someten á congelaciones sucesivas cuando menos 50 litros de orina; cuando, al mismo tiempo que los trozos de hielo empieza á depositarse urea, se precipitan las aguas madres por el ácido oxálico; se filtra; separa el exceso de ácido por el carbonato bárico; filtra otra vez y evapora el líquido en el vacío; se añade al residuo alcohol absoluto, que forma un precipitado que al principio es amorfo, pero que acaba por ser parcialmente cristalino. Se recoge este precipitado; se le trata por el carbonato sódico y se agita después el líquido acuoso con el éter, cloroformo y alcohol amílico, que

dejan, como residuo de su evaporación espontánea, las bases que se buscan al estado libre.

2.° Se añaden á los líquidos sobre los que se va á operar 5 gramos de ácido oxálico por cada 1.000 de materia; se evaporan en el vacío á una temperatura lo más baja posible; se añaden al residuo cuatro volúmenes de alcohol absoluto; se deja la mezcla en reposo por 24 horas; se filtra; se destila hasta sequedad el líquido filtrado; el residuo se trata por nuevo alcohol absoluto; se destila la mitad de la solución que resulta; se añade á la mitad que queda como residuo éter de 65°, mientras se forme precipitado, empleándose de ordinario cuatro veces el volumen inicial de este último disolvente; se deja en reposo la mezcla durante 24 horas; se decanta el líquido claro que sobrenada; filtra el resto; disuelve el depósito en la menor cantidad posible de agua; se alcaliniza la disolución por lechada de cal; se filtra y somete el producto filtrado á la acción de los disolventes neutros.

El líquido étero-alcohólico decantado se evapora en el vacío; se disuelve el residuo en un poco de agua; se satura con lechada de cal en ligero exceso; filtra y destila, recibiendo la porción destilada en el ácido clorhídrico al 1 por 1.000, para recoger las bases volátiles; el residuo que contienen las fijas se trata por alcohol amílico, éter ordinario, éter del petróleo y cloroformo, etc.; vehículos que, por ulterior evaporación espontánea, abandonan las bases libres.

3.° En la página 467 del tomo VII del *Boletín de la Sociedad Química* de París, correspondiente al presente año de 1892, ha dado á conocer Gautier un procedimiento para separar las bases fisiológicas, que consiste en lo siguiente:

Precipitar el líquido que se estudia por el acetato de plomo (que separa los ácidos carbopirídicos, y las bases de este mismo grupo, que á su vez pueden aislarse unas de otras por el ácido sulfúrico); filtrar; tratar el líquido filtrado por el hidrógeno sulfurado; filtrar de nuevo; concentrarlo y someterle á la diálisis; terminada ésta, se precipita el producto dializado por el fosfomolibdato de sodio en solución muy ácida, reactivo que separa casi todas las bases, y entre ellas las xánticas, creatínicas, y hasta el amoníaco, á excepción de la potasa, á no ser que éste se encuentre en proporción mayor del 1,5 por 100, y de las amidas, la tirosina, la leucina, el ácido úrico y las ureidas; se lava bien el precipitado de fosfomolib-

dato fuera de la acción de la luz, y se hierve con acetato de plomo neutro, que transforma las bases en acetatos.

Por este procedimiento se separan las bases fisiológicas en cuatro grupos, á saber:

Bases xánticas: precipitables por el acetato de cobre *en caliente*, y por el cloruro mercúrico en frío.

Bases ó ácidos carbopirídicos, y sus análogos: precipitables *en frío* por el acetato de cobre y por el bicloruro de mercurio.

Bases neurínicas, *hidropirrólicas*, etc., que son las más venenosas: no precipitables por el acetato de cobre, pero sí por el bicloruro.

Y *bases creatínicas:* no precipitables ni por el acetato de cobre ni por el bicloruro de mercurio.

Para la separación ulterior de unas bases de otras, recomienda Gautier el empleo de los cloruros de platino y de oro, del ácido pícrico, del cloruro de benzoilo para las diaminas, como lo hacen Udranzsky y Baumann, etc.

En sus trabajos, en unión de Mourgues, sobre los aceites de hígado de bacalao, Gautier ha empleado el siguiente procedimiento: tratar la masa de aceites por su volumen de alcohol, diluído á 35° C., adicionado de 3 gramos de ácido oxálico por litro; agitar la mezcla largo tiempo en vasijas cerradas, en las que se había sustituído el aire por ácido carbónico para evitar la absorción del oxígeno; saturar casi completamente los líquidos alcohólicos, después de bien separados del aceite, por una lechada de cal; filtrarlos y destilarlos en el vacío á +40°, hasta que queden reducidos al vigésimo de su volumen primitivo; saturar entonces exactamente el producto por la cal, y terminar la evaporacion en el vacío; tratar el residuo por el alcohol de 83°; filtrar y destilar en el vacío la totalidad del alcohol; añadir entonces potasa cáustica al residuo acuoso, y tratarlo con éter, mientras éste disuelva alguna substancia; á la solución etérea se añade ácido oxálico en polvo, que precipita los oxalatos de los alcaloides, los cuales se recogen, lavan con éter y desecan; la separación ulterior se hace por los procedimientos generales de que ya hemos hecho mención repetidas veces.

Pouchet.—En sus trabajos sobre las bases de la orina, este autor procedía del modo siguiente: precipitaba este líquido concentrado por el ácido tánico, que formaba sales insolubles con las citadas

bases; esas sales se descomponían en presencia del alcohol, por el hidrato de plomo; el líquido alcohólico se filtraba, concentraba hasta consistencia siruposa y dializaba después, obteniéndose un líquido difícilmente dializable, y otro en cambio que lo hacía con gran facilidad; de uno y otro separó bases bien caracterizadas, cuya fórmula determinó con toda minuciosidad.

Villiers.—Para retirar de la orina los productos básicos que contiene en circunstancias determinadas, este químico evapora la secreción de veinticuatro horas, ligeramente acidulada, primero, en baño de maría; y después, y hasta terminarla, en el vacío; trata el residuo sólido por el alcohol absoluto; evapora la solución filtrada en el vacío; disuelve el extracto en la menor cantidad posible de agua: alcaliniza la solución por el carbonato sódico y la agita con éter; la solución etérea, tratada por una corta cantidad de agua acidulada con ácido clorhídrico, cede á ésta las bases que contiene, las cuales forman entonces clorhidratos, en los cuales es fácil estudiar las reacciones propias y características de esos principios.

Bouchard.—Este autor alcaliniza por medio de la sosa las orinas frescas ó conservadas por el ácido bórico, y las trata por éter, filtra éste y le evapora; el extracto que resulta le mezcla con cuidado con unas gotas de ácido sulfúrico diluído, que se combina con las bases, formando sulfatos que cristalizan por evaporación espontánea del disolvente. Su examen ulterior es, por lo tanto, sumamente fácil. Un tífico, según este autor, produce diariamente 0^{gr},001 de alcaloides.

Chibret é Izarm.—No ya para obtener las bases urinarias, sino para demostrar su presencia en esta excreción, han propuesto estos autores en 1886 añadirla ioduro de potasio iodurado (iodo 8 gramos, ioduro potásico 10 gramos, agua 10 gramos), que determina en la solución bien fría la aparición de una fluorescencia de color verde, perfectamente apreciable, siempre que en ella existan bases del grupo que estudiamos.

Thudichum.—Se tratan 100 volúmenes de orina por 5 de ácido sulfúrico diluído en 10 volúmenes de agua; se precipitan los alcaloides por una solución concentrada, ya de ácido fosfomolíbdico ó ya de ácido fosfotúngstico; el precipitado, bien lavado, se neutraliza exactamente por la barita y el carbonato de bario á un calor suave, y se obtiene así una solución en la que pueden caracteri-

zarse perfectamente todas y cada una de las bases que la misma contenga.

GUARESCHI Y MOSSO. — Para retirar las bases de la carne fresca, estos dos distinguidos químicos italianos trataron el extracto alcohólico de aquélla disuelto en el agua por el éter, que separa la metilhidantoína; se alcaliniza el líquido, sobre el que se ha hecho actuar el éter, por el amoníaco, que pone en libertad las bases buscadas, y éstas después se separan unas de otras por los procedimientos usuales.

El mismo *Guareschi* ha obtenido la base $C^{10}H^{15}N$, que en su lugar oportuno estudiaremos, alcalinizando con lechada de barita el líquido procedente de la putrefacción de la fibrina y tratando el líquido filtrado por el éter ó el cloroformo.

BRIEGER, por último, ha extraído la peptotoxina de las peptonas comerciales y de la preparada por él mismo, evaporando rápidamente y á consistencia siruposa la primera materia; hirviendo con alcohol el producto que resulta; filtrando ese alcohol; evaporándole; poniendo en digestión el residuo con alcohol amílico, filtrando y evaporando éste; el extracto que resulta se trata por acetato neutro de plomo; se filtra; somete el líquido á la acción del hidrógeno sulfurado, que separa el exceso de plomo; filtra de nuevo y agita el líquido con éter, hasta que ya no disuelva más substancias este vehículo; se evapora; trata el residuo por el alcohol amílico, y evapora éste á su vez, quedando como producto de esa evaporación la substancia buscada.

Estos son los diversos procedimientos más usados hasta el día para la obtención de los curiosos productos que forman el objeto de la presente memoria. Existen otros muchos especiales, que en su lugar oportuno expondremos, y algunos de los cuales tienen verdadera importancia, como sucede, por ejemplo, con el de Udranzsky y Baumann para las poliaminas, que constituye un verdadero método de separación de este grupo de bases, pero que no tienen el carácter de generalidad de los que acabamos de estudiar.

CARACTERES GENERALES

Para su estudio metódico los agruparemos en tres órdenes, que son los más comunmente admitidos, y al mismo tiempo los más naturales: *caracteres físicos, caracteres químicos y acción fisiológica*. En este mismo orden los expondremos.

A.—Caracteres físicos.

La mayor parte de las bases de que nos ocupamos son líquidas ó sólidas: estas últimas suelen cristalizar fácilmente; son, por lo general, incoloras; de olor viroso unas veces, ligeramente aromático otras, y comparable al de las flores del espino cerval, de la jeringuilla y aun del almizcle, casi siempre tenaz y persistente; de sabor amargo, más ó menos marcado, y acre algunas veces, con sensación de astricción en la garganta: unas, la mayor parte, son solubles en agua; otras en el alcohol, y otras en el éter alcohólico, variando en algunas ocasiones este carácter con la pureza de la base que se estudia, y aumentando aquélla á medida que disminuye ésta; hecho consignado por Brieger, Maurice de Thierry y algunos otros autores. Algunas son volátiles sin dificultad, y existen otras sublimables sin alteracion; unas veces con fusión previa, y otras directamente.

B.—Caracteres químicos.

Son, la mayor parte, bases bien manifiestas y bien caracterizadas; devuelven su color primitivo al tornasol previamente enroje-

cido; saturan completamente los ácidos, y muchas de ellas absorben el ácido carbónico del aire para formar carbonatos: otras se resinifican en contacto del mismo aire, fijando su oxígeno.

Con los ácidos, como ya acabamos de decir, se unen directamente formando sales, de las cuales se estudian de ordinario con más detenimiento, como más características, el clorhidrato, el picrato y á veces el sulfocianato: la primera de éstas suele unirse á su vez con los cloruros de platino y de oro para formar sales dobles, que son características y que constituyen uno de los medios mejores para averiguar la composición y fórmula de estos compuestos.

La solución acuosa de sus sales, y especialmente el clorhidrato, precipita por la mayor parte de los reactivos generales de los alcaloides, y estos precipitados suelen con frecuencia, como sucede con los producidos por el ácido iodhídrico iodado, el cloruro platínico y el ácido pícrico, tomar forma cristalina. Los reactivos generales con los que más comunmente dan reacciones positivas son los *ioduros dobles de bismuto y potasio, cadmio y potasio y mercurio y potasio; el reactivo de Nessler; los ácidos tánico, fosfomolíbdico y fosfoantimónico;* el *ioduro de potasio iodurado*, el *fosfomolibdato de sodio* y el *cloruro mercúrico:* este último especialmente en solución alcohólica; carácter que también presentan los cloruros de oro y platino, debiendo hallarse la base, en el caso particular del empleo de estos tres últimos reactivos, también en disolución en el alcohol.

Con algunos ácidos minerales presentan reacciones coloreadas, que Selmi estudió con gran detención, y que son las siguientes:

1.° Con el *ácido sulfúrico* concentrado: coloración rojo-violada.

2.° Con una mezcla de *una parte de ácido sulfúrico concentrado* y *tres de ácido clorhídrico* (calentando la mezcla suavemente en baño de maría): coloración rojo-violada. Algunas veces aparece ya en frío.

3.° Con el *ácido clorhídrico* solo: coloración rojo-violada, que se presenta, sobre todo, en caliente.

4.° Con el *ácido nítrico:* coloración amarilla, que se acentúa más en caliente y que, por la saturación con potasa, amoníaco y aun los carbonatos alcalinos, pasa al amarillo de oro.

5.° Si se rocía el residuo de la evaporación de muchas de las

bases que estudiamos con una gota de solución de *ácido iódico* y dos gotas de *ácido sulfúrico*, se neutraliza la mezcla con el *bicarbonato de sosa* en polvo y se añaden un par de gotas de agua, aparece una coloración rosa, más ó menos violada, sumamente parecida á la que, en igualdad de circunstancias, dan la morfina y la codeina.

6.° Con el *ácido fosfórico*, operando en caliente, dan muchas de estas bases una coloración violada.

7.° Algunas de ellas despiden un olor aromático especial cuando se las calienta con una mezcla de *dicromato de potasio* y *ácido sulfúrico*.

Como fácilmente puede verse, muchas de estas reacciones corresponden también á algunos alcaloides vegetales, y entre ellos la morfina, codeina, atropina, veratrina, etc. Anrepp y Poehl han encontrado una base de este grupo que da, con el *dicromato* y el *ácido sulfúrico*, la misma reacción coloreada que caracteriza á la estricnina, y Boutmy y Brouardel, por su parte, han reconocido otra que, con una mezcla del mismo ácido y *bióxido de bario*, toma color rojo de ladrillo en frío y violeta en caliente, y que con el *ácido clorhídrico* concentrado é hirviendo se tiñe en rojo-cereza, reacciones las dos que corresponden á la veratrina.

Además de las reacciones que acabamos de enumerar, diremos que todas ó la mayor parte de las bases de este grupo tienen una acción reductora enérgica, de la cual tenemos ejemplo en la ya consignada del ácido iódico y del dicromato en solución sulfúrica, y que también ejercen algunas sobre el *nitrato de plata*, el *acetato de cobre*, y muy especialmente sobre el *bromuro de plata* y el *ferricianuro de potasio*.

Como acabamos de ver, existen muchas de estas bases que tienen varias reacciones comunes con los alcaloides tóxicos de origen vegetal; la distinción marcada y precisa entre estas dos series de compuestos tiene un interés excepcional, sobre todo desde el punto de vista químico-legal, y á resolver esta cuestión han tendido los esfuerzos de la mayor parte de los químicos. De aquí han tomado origen las pretendidas reacciones especiales de las ptomainas, de que todos los libros se ocupan, y que nosotros vamos á exponer en detalle.

1.° *Reducción del ferricianuro potásico.*—Selmi observó ya

en 1878 que cuando se añade á una corta porción de una ptomaina en solución salina, neutra ó débilmente ácida, algunas gotas de ferricianuro de potasio y después una gota de solución neutra de cloruro férrico, aparece inmediatamente la coloración azul característica de la formación del azul de Prusia, debida á la transformación del ferricianuro en ferrocianuro por la acción reductora de la ptomaina: Brouardel y Boutmy estudiaron con más detenimiento esta reacción, y la consideraron como privativa de las ptomainas, asegurando que sólo dos alcaloides vegetales podían presentarla: la morfina y la atropina, ésta con menor intensidad que aquélla; y recomendando que la base que hubiera de emplearse en esta reacción se encontrara de preferencia al estado de sulfato.

Gautier y Beckurst rechazan la exactitud de las afirmaciones de Brouardel y Boutmy, puesto que la reducción del ferricianuro, y por consiguiente la formación inmediata del azul de Prusia, se consigue, lo mismo que con las ptomainas y leucomainas, con la apomorfina, la aconitina y ergotinina amorfas, la eserina y la hiosciamina (Tanret), y la morfina y la atropina, y además con todas las bases fenílicas y pirídicas (Gautier). No puede, por lo tanto, considerarse como característica, ni mucho menos, esta reacción de las bases que estudiamos.

2.º *Reducción del bromuro de plata.*—El 14 de Junio de 1881 propusieron estos autores el empleo de este reactivo en la forma siguiente:

Sobre un papel preparado con bromuro de plata, como el que se usa en fotografía, se escribe, con una pluma de ave mojada en la disolución salina que se quiera ensayar, una palabra cualquiera, y se conserva el escrito en la obscuridad durante media hora: transcurrida ésta, se lava con una disolución de hiposulfito de sosa, y después con mucha agua, observándose que, en el caso de contener la solución salina un alcaloide vegetal solo, no se percibe inscripción alguna en el papel, mientras que si le acompaña alguna base putrefactiva, ó bien se encuentra sola ésta en la solución sospechosa, la palabra escrita aparece en caracteres negros, debidos á la reducción del bromuro de plata, con separación del metal libre, en los puntos por los que pasó la pluma.

Esta reacción no ha sido admitida por ningún químico, y buena prueba de ello es que apenas se la encuentra citada en los libros

publicados recientemente acerca de esta materia; en nuestra opinión, no puede concedérsele valor alguno; pues, para que lo tuviera, sería preciso haber practicado los ensayos con bases absolutamente puras, cosa muy difícil; quedando relegada esta reacción al papel secundario de una tentativa más en este camino, siempre apreciable, pero de ninguna aplicación.

3.º *Reacción de Wefers Bettink, y de J. van Dissel* (1886).— Según estos autores, sólo la morfina, entre los alcaloides vegetales, presenta esta reacción.

Se practica disolviendo próximamente un *miligramo* de la base que se estudia en una gota de *ácido clorhídrico* al centésimo y añadiendo otra gota de una solución, que se prepara de antemano disolviendo dos gramos de *percloruro de hierro* cristalizado en *dos centímetros cúbicos de ácido clorhídrico* al centésimo, diluyendo esta solución en agua destilada hasta completar *cien centímetros cúbicos*, y añadiendo entonces *cinco decigramos* de *anhídrido crómico*. Se mezclan bien las dos gotas y se añade otra ú otras dos de solución de ferricianuro de potasio, que hace aparecer inmediatamente la coloración azul propia del azul de Prusia, si se trata de una ptomaina ó leucomaina, á pesar del medio, eminentemente oxidante, en el que la reacción se verifica.

A pesar de lo afirmado por estos dos autores, Brieger ha demostrado que esta reacción no es general en todas las bases puras que él ha obtenido.

Como se ve, no existe reacción alguna que sea verdaderamente diferencial entre las bases que estudiamos y los alcaloides vegetales; la dificultad de establecer esa distinción, indispensable en muchos casos, la haremos resaltar más todavía un poco más adelante.

C.—Acción fisiológica.

Es tan varia como los anteriores caracteres: unas son venenosas, y otras inocentes. De las primeras, unas son tetanizantes, otras estupefacientes, y otras asfíxicas: sintetizando, podríamos decir que presentan la variedad del síntoma en la unidad de la terminación fatal.

De los estudios hechos especialmente por Selmi, Gianneti y Co-

rona y Brieger acerca de este punto preciso de las propiedades de las bases animales, puede formarse el siguiente cuadro sindrómico del envenenamiento.

Se inicia con dilatación pupilar, que va seguida muy pronto de retracción; retraso é irregularidad en los movimientos del corazón; parálisis muscular, precedida á veces de fenómenos convulsivos; abolición casi absoluta de la sensibilidad cutánea, acompañada de parálisis de los nervios vaso-motores y de la pérdida de la contractilidad muscular; lentitud en los movimientos respiratorios; somnolencia; estupor; y, por fin, la muerte casi siempre con el corazón *en sístole.*

Este es el cuadro general sintomatológico, sujeto á muy diversas modificaciones, dada la diferente acción electiva sobre determinados centros que tienen estas bases, del envenenamiento que por su ingestión determinan. Nada más puede precisarse por razón de esta misma variedad; pero nos proponemos exponer el propio de cada una en su lugar oportuno, para que así, si el caso llegara, pueda disponerse del *reactivo fisiológico* tan preconizado, á falta de otro mejor, sin duda alguna, por varios experimentadores.

Nos queda tan sólo que hacer en este lugar, que nos parece el más oportuno, algunas consideraciones acerca de la dificultad que ofrece la distinción entre las bases animales que estudiamos y los alcaloides vegetales, con los que presentan buen número de relaciones; distinción importantísima, puesto que acaso de ella dependa, en muchas ocasiones, la vida y el honor de algún semejante nuestro.

El distinguido profesor de Lieja, Chandelon, plantea dos preguntas al tratar de este asunto, que, á nuestro entender, lo abarcan por completo: estas dos preguntas son:

1.ª *¿Puede confundirse en una investigación toxicológica un alcaloide vegetal con una ptomaina, y con mucha más razón con una leucomaina?*

2.ª *¿Puede un alcaloide vegetal estar enmascarado y resultar, por lo tanto, desconocido por su mezcla con una ptomaina?*

A la primera pregunta creemos que puede contestarse con una afirmación condicional: empezaremos por decir, de acuerdo con Linossier y el mismo Guareschi, que por el pronto existe una serie de bases que el perito debe renunciar á distinguir de las animales: estas bases son las de los hongos venenosos. El mismo Linossier, con

muy buen juicio y refiriéndose á los alcaloides vegetales, dice que, empleándose éstos siempre á dosis muy pequeñas, es muy fácil que durante su permanencia y paso, por ligero que sea éste, por el organismo, sufran alteraciones y modificaciones que los hagan imposibles, ó por lo menos muy difíciles, de reconocer; mucho más si se tiene en cuenta que, por regla general, se extraen acompañados de alguna ó algunas de aquéllas. Los casos que se encuentran en todos los autores, y que ya hemos citado nosotros, sucedidos á Selmi, Otto, Brouardel y Boutmy, Harkavy, Meyer, Hermann y von Anrepp, demuestran la facilidad con que puede tomarse una base putrefactiva por un alcaloide vegetal, de no proceder con todo el cuidado, precisión y tacto que deben exigirse en estos trabajos.

De cuanto consignan los autores acerca de los medios de evitar estos errores, deduciremos, en conclusión, que el perito químico, en un caso de investigación de un alcaloide vegetal, debe procurar reunir *absolutamente todas* las reacciones químicas que le distinguen, y además las fisiológicas, á ser posible, pues debe recordarse que uno de los fundamentos en que se apoyó Selmi para rechazar los resultados obtenidos por los primeros peritos, en el caso del general Gibonne, fué el estado en que se halló al corazón en la autopsia, corazón que se encontró detenido *en sístole*, siendo así que la delfinina, alcaloide al que se suponía causante de la muerte, determina esa misma detención en el momento fisiológico que se llama *diástole*.

A la segunda pregunta planteada por Chandelon, contestamos resueltamente con la afirmativa, de acuerdo con lo consignado por Ogier y Minovici en su estudio acerca de la *Influencia de las ptomainas en la investigación de los alcaloides vegetales*, que hemos analizado en otro sitio. Para evitar en lo posible esta confusión, deberá hacerse, como recomiendan estos últimos autores, actuar el ácido clorhídrico sobre los residuos evaporando la solución en el vacío sobre la cal viva, fundando este tratamiento en que este ácido actúa sobre alguna de las bases putrefactivas resinificándolas; y además repetir las reacciones, practicándolas primero sobre los residuos recientes y después sobre los mismos, expuestos al aire algunos días, consiguiendo así que el oxígeno actúe sobre ellos y oxide las bases de esta clase que puedan contener.

Graebner propone con este objeto hacer cinco ó seis lociones, con

agua destilada, de los residuos alcalóideos obtenidos por el alcohol amílico, la bencina, el cloroformo, etc., para que aquélla disuelva las bases putrefactivas, dejando las vegetales; procedimiento que trae consigo una enorme pérdida de substancia, muy de tener en cuenta cuando se trata de cantidades tan pequeñas de residuos, como con gran fundamento dice Dragendorff; ó bien separar unas bases de otras, por precipitaciones fraccionadas, por los *cloruros de oro* ó *de platino*, ó por el *ácido pícrico*; separación que, operando con proporciones regulares de bases, sería posible, pero que no consideramos nada práctica cuando se trata de los residuos alcalóideos que de ordinario se encuentran en las investigaciones químico-legales.

Concluiremos diciendo con Ogier y Minovici, que puede suceder muy fácilmente que una base animal enmascare un alcaloide vegetal, y haga que el químico no le descubra, pero que en ningún caso podrá ocurrir que se declare la existencia de uno de estos últimos compuestos donde no le haya, por confundirle con una ptomaina ó leucomaina.

Nuestros errores en esta difícil materia de la investigación de los alcaloides vegetales, tienen por resultado más bien absolver á un culpable que hacer condenar á un inocente. (Ogier y Minovici.—*Du Laboratoire de Toxicologie*, por Brouardel y Ogier. París, 1891.)

ORIGEN Y MODO DE FORMACIÓN

Desgraciadamente, al empezar á ocuparnos de este punto de nuestro trabajo, podemos decir con razón sobrada que entramos de lleno en el terreno de las suposiciones, pues apenas citaremos un solo hecho debidamente comprobado.

Gautier afirma que no pueden existir ptomainas sin microbios á los que deban su origen: existen algunas, sin embargo, como la colina y la muscarina, por ejemplo, que se presentan y aparecen absolutamente fuera de toda acción microbiana, en circunstancias especiales: diremos, sin embargo, que un buen número de las bases que vamos á estudiar, puede casi asegurarse que son la resultante de la acción de estos organismos que, al desarrollarse, provocan cambios en la constitución de determinados principios, en virtud de los cuales se forman otros nuevos, entre los cuales figuran algunos de los que á nosotros nos interesan. La lecitina, por ejemplo, substancia que forma parte integrante de buen número de tejidos de nuestro organismo, hidratándose se desdobla en sus componentes ácido fosfoglicérico, ácido esteárico y *colina*, y ésta á su vez, perdiendo una molécula de agua, da origen á la *neurina:* tenemos, pues, explicada de una manera satisfactoria la formación teórica de dos bases de las más abundantes en los procesos putrefactivos.

Por otra parte, está demostrado, y esto de una manera aún más positiva que la transformación anterior, que la colina, por la putrefacción, se descompone en *trimetilamina*, ácido acético y agua; resultando de esta manera puesta en claro la formación de una nueva base putrefactiva.

Ahora bien, ¿qué acción ejercen las bacterias de la putrefacción en estas transformaciones? ¿Realmente son debidas á éstas las hidrataciones precisas para que esas transformaciones se verifiquen, ó son más bien la resultante de esa enérgica actividad reductriz que aparece y se desarrolla en los tejidos, apenas llegada la muerte, y que Erlich apoya con datos tan curiosos? En realidad no sabemos cómo puede contestarse á estas preguntas: el hecho existe: la demostración, la explicación, es la que falta, y la que tememos mucho tardará todavía en darse: lo positivo es, que del primero al segundo día, según los datos suministrados por Brieger, de declarada la putrefacción aparece la colina; del tercero al cuarto, la neuridina, trimetilamina y cadaverina; del cuarto al séptimo, la putrescina y la saprina; del séptimo al undécimo, la midaleína, acompañada de la trimetilamina; el undécimo, de nuevo la neuridina; y, pasada ya esta fecha, bases no bien definidas por el autor de estas investigaciones, y una de las cuales ha obtenido en el curso de sus trabajos el que subscribe esta memoria, á la cual acompaña un ejemplar de su sal doble de platino.

No puede admitirse tampoco la acción específica de las bacterias de la putrefacción para producir colina y su anhídrido la neurina, por el hecho, también demostrado por Brieger, de que esas mismas bacterias que determinan la formación de esos cuerpos, cuando se desarrollan en la carne del hombre ó de los mamíferos, dan origen á la aparición de otra base diferente, la *muscarina*, si lo hacen en la de los pescados: debe tenerse, sin embargo, en cuenta que la muscarina no es otra cosa más que la colina con un átomo más de oxígeno; es decir, que pueden muy bien ambas tener un origen muy semejante.

Recordaremos también en este lugar, que Gautier ha observado que las materias extractivas retiradas del tejido muscular de los animales tienen la propiedad, cuando se las calienta con potasa y agua, de desdoblarse, dando á un tiempo mismo uno ó varios ácidos, y una ó varias bases de olor aromático y de sales dobles bien cristalizadas: lo que parece demostrar que esas materias extractivas, que son por cierto sumamente tóxicas, se conducen como una familia de amidas especiales, de las que las citadas bases se derivan simplemente por hidratación.

Que algunas bases putrefactivas proceden también de la des-

composición de los albuminoides, ha sido puesto fuera de duda por los trabajos de Selmi y del mismo Gautier, ya solo, ya en unión de Etard; y últimamente, las modernas investigaciones de Griffiths, de Brieger, de Kitasato y Weyl, y de tantos otros químicos, han demostrado que realmente las bacterias representan un papel importantísimo en la producción de muchas bases de las que estudiamos: ahora bien, y lo repetimos una vez más, el mecanismo de esa formación es lo que desconocemos todavía, pues está por demostrarse si la bacteria segrega la base especial que caracteriza cada caso particular, como muchos suponen, ó si esta última se produce por la descomposición de los elementos del medio nutritivo en que aquélla se desarrolla; descomposición provocada por la energía funcional del microorganismo al tratar de asimilarse los elementos que necesita para su nutrición y vida. Los trabajos últimamente publicados por Bordas sobre la putrefacción demuestran que diversas bacterias, entre las que figuran algunas tan importantes como el *Bacterium coli-commune*, el *Bacillo de Koch*, los *Bacillus liquefaciens*, y algunos otros desarrollados en las mismas condiciones y en idéntico medio de cultivo, dan lugar á la formación de bases de naturaleza todavía desconocida, pero de reacciones marcadamente diferentes.

Puede suceder también, como fundadamente dice Guareschi, que algunas bases de este grupo, una vez formadas, den origen, por oxidaciones más ó menos profundas ó por hidrogenaciones, á otras distintas: la etilamina, por ejemplo, por oxidación puede dar lugar á la producción de la putrescina; la espermina, fijando hidrógeno, fácilmente puede transformarse en la misma base que acabamos de citar. Estos casos, ya que no para otra cosa, sirven para indicarnos algunos de los procedimientos naturales á que acaso deban su origen muchas de las bases que estudiamos siempre, como hemos dicho al empezar, dentro del terreno de las suposiciones.

En ciertas bases, como sucede en las del grupo xántico, la transformación de unas en otras, en virtud de los procesos putrefactivos, está casi demostrada por los experimentos de Baginsky, Brieger y Schindler, que ha probado que, bajo la influencia de la descomposición fuera del contacto del aire, de las infusiones de páncreas, la adenina se convierte en hipoxantina y la guanina en xantina: si se recuerda al mismo tiempo que, según los trabajos de Kossel, buen número de estos compuestos proceden del des-

doblamiento de las nucleínas del organismo, tendremos un procedimiento más por el que explicar su aparición en determinadas circunstancias.

Como puede notarse, poco de positivo se sabe acerca de este interesante punto de vista de la cuestión: en el estudio detallado de cada uno de estos compuestos, que vamos á emprender, cuidaremos de indicar, hasta donde sea posible, el mecanismo al que deben su origen, procurando de este modo suplir las deficiencias que acabamos de hacer resaltar, y que todavía han de tardar mucho, seguramente, en desaparecer.

CLASIFICACIÓN

Asunto difícil es éste de resolver, si se tiene en cuenta los relativamente escasos datos con que todavía cuenta la Ciencia acerca de la constitución de estas bases, y sobre todo el también escaso criterio científico con que la mayor parte de los autores han estudiado esta cuestión, excepción hecha de unos cuantos, los cuales, aun á pesar de todo, han incurrido en uno que, á nuestro parecer, es error grave, influídos por el ejemplo de autoridad tan reconocida como la de Gautier.

Todos los autores que de esta materia se han ocupado, dividen ante todo las bases que forman el objeto de la presente memoria en dos grandes grupos: *ptomainas* y *leucomainas*, siguiendo en esto, como antes hemos dicho ya, á Armando Gautier, y considerando siempre, como éste lo hace, á las primeras como *alcaloides que se producen durante la putrefacción y que resultan de toda fermentación anaerobia*, ó bien *que se forman en los tejidos de los grandes animales cuando funcionan sin aire ó con una cantidad de oxígeno insuficiente;* y á las segundas, ó sea á las *leucomainas*, como *alcaloides oxigenados que se forman durante la vida normal y aerobia*, ó bien *productos básicos del desdoblamiento de los albuminoides sometidos á la acción vital.*

En la actualidad, y en el estado en que se encuentran nuestros conocimientos en esta materia, no es posible, en modo alguno, establecer esta distinción: de seguirla rigurosamente viene la confusión que, en todas las obras que del asunto se ocupan, se encuentra entre unas y otras bases, de tal modo que á un tiempo mismo se

describen muchas de ellas en los dos grupos ó se incluyen caprichosamente en uno de ellos, con la misma razón con que se incluirían en el otro: el mismo Gautier, autor de esta distinción, incluye entre las ptomainas á la colina, neurina, espermina, betaína y muscarina, por no citar otras muchas más, que después describe entre las leucomainas, y en cambio considera como ptomainas á la butil, amil y exilamina, á la morruina y al ácido morruico, que, según él mismo, son bases fisiológicas encontradas en el aceite de hígado de bacalao y producidas exclusivamente durante la vida fisiológica de aquella víscera, de la que son, digámoslo así, privativas.

Guareschi, que admite, sin embargo, esta división en su última obra, consigna acerca de este asunto las siguientes palabras, que trasladamos al pie de la letra: «No encuentro diferencia fundamental entre las leucomainas y las ptomainas: en el fondo son producciones celulares la una y la otra. Desde este punto de vista sería mejor hacer un grupo solo bajo el nombre de *Bases ó alcaloides animales*, alguno de los cuales se encuentra también en el reino vegetal».

Este mismo autor hace notar que la colina, la neurina y la cadaverina entran en la categoría de las leucomainas, puesto que se encuentran en el organismo en las condiciones normales de éste, y añade que «no existe verdadera diferencia entre las leucomainas y las ptomainas: son, en general, productos de transformación que se forman en las células vivas, incluso las bacterias, unas en condiciones normales y otras en los casos en que su funcionalismo está exaltado ó modificado».

Gautier establece, como conclusión cerrada, que *no existen ptomainas sin bacterias:* de admitirla, no ha debido incluir entre esas bases á la neurina, la colina, la muscarina, las bases del aceite de hígado de bacalao y tantas otras como podríamos citar, en cuya formación para nada han intervenido las bacterias; por otra parte, si es cierto que ese grupo de bases se forman en los grandes animales, como dice en su última *Química biológica*, de la que hemos tomado esta definición, cuando funcionan sin aire ó con una cantidad insuficiente de éste, no deben incluirse en él las verdaderas bases putrefactivas, como la cadaverina, la putrescina, la neuridina y algunas más, cuya cantidad aumenta, según resulta demostrado por las experiencias de Brieger y según nosotros mismos hemos obser-

vado prácticamente, á medida que aumenta la acción del aire sobre la materia en putrefacción.

Todas estas razones nos han movido á rechazar en absoluto esta, que consideramos artificiosa y en modo alguno admisible hoy en día, división de las bases que vamos á estudiar y á tratar de establecer una clasificación científica que, ya que no agrupe todas las substancias que hoy conocemos de esta clase, y no por defecto propio, sino por falta de datos acerca de la constitución de un gran número de ellas, á lo menos establezca el encasillado, llamémosle así, para que, á medida que nuestros conocimientos vayan siendo más completos, puedan encontrar colocación precisa los compuestos enteramente estudiados.

Pero antes de exponer la que nos permitiremos llamar nuestra clasificación, aunque de nuestra no tiene más que la aplicación á este caso particular de la ya conocida y admitida por Bourgoin en la parte de la *Enciclopedia química* de Fremy, en que estudia las bases artificiales, vamos á indicar las principales en uso, en el día, en las obras que de este asunto se ocupan.

Selmi dividió las ptomainas en los grupos siguientes:

1.° Bases separadas por el éter de las soluciones alcalinas.

2.° Bases separadas por el éter de las soluciones ácidas.

3.° Bases separadas por el cloroformo de las soluciones alcalinas.

4.° Bases solubles en el alcohol amílico; y

5.° Bases insolubles en todos estos reactivos.

Creemos excusado decir que esta clasificación, fundada sólo en carácter tan elemental como la solubilidad, no es admitida en el día por ningún químico.

Guareschi, en los *Anales de Química y Farmacología italianos* del año 1887, publicó una lista, que no clasificación, de los alcaloides de esta clase por entonces conocidos, en la que consignaba la fórmula, el nombre, el autor del descubrimiento, la procedencia y la acción fisiológica de cada uno de ellos. Como en realidad no es otra cosa, como ya hemos dicho, que una lista, y lista incompleta para lo que se sabe hoy en día, no la reproducimos en este sitio.

En la *Revista de Ciencias médicas de París* publicaron, en 1888, Roussy y Winter una clasificación de las ptomainas, en la que dividen estas bases en los grupos siguientes:

1.er Grupo. *Ptomainas producidas por microbios indeterminados.*

1.ª Clase. Ptomainas no oxigenadas.

En ésta incluyen la putrescina, cadaverina, neuridina, etc.

2.ª Clase. Ptomainas oxigenadas.

Neurina, muscarina, gadinina, etc.

2.º Grupo. *Ptomainas producidas por microbios patógenos.*

En éste se incluyen todas las demás bases que no tienen cabida en el anterior, sea cual fuere su procedencia y naturaleza, y entre ellas las leucomainas, que en modo alguno pueden encontrar colocación en este sitio, puesto que su manera de formarse no depende necesariamente de la preexistencia de un microbio patógeno.

En manera alguna podemos admitir una clasificación en la que se prescinde de la naturaleza y constitución de los compuestos que trata de agrupar, reuniendo bajo un mismo epígrafe, y sin más carácter común que la presencia ó ausencia de un elemento, bases de tan diversa índole. Por otra parte, ya hemos dicho lo que pensamos de la importancia que el origen bacteriano tiene como elemento de clasificación, por lo menos en lo que á este caso particular se refiere.

Gautier, en su *Química biológica*, publicada en este año, y partiendo de la base de la división de estos compuestos en los dos grupos generales por él admitidos, clasifica las *ptomainas* del modo siguiente:

GRUPO I.º

Ptomainas acíclicas ó de cadena abierta.

(De radicales grasos.)

Primer subgrupo.— *No oxigenadas.*

Metilamina.—Butilamina.—Amilamina.—Hexilamina.—Neuridina.—Saprina.—Cadaverina.—Etileno-diamina.—Putrescina. Espermina.—Mydaleína.—Metilguanidina.

2.º subgrupo.—*Oxigenadas.*

Neurina.—Colina.—Muscarina.—Midatoxina.—Midina.—Ga-

dinina.—Metilgadinina.—Mitilotoxina.—Betaína.—Propilglicociamina.—Alcaloides de los alcoholes de punto de ebullición elevado.

GRUPO 2.°

Ptomainas cíclicas ó de cadena cerrada.

(De radicales aromáticos.)

Colidina.—Hidrocolidina.—Parvolina.—Corindina.—Hidrolutidina.—Hidrocorindina.—Escombrina.—Morruína.—Asellina.—Acido morruico.—Bases de Pouchet.

GRUPO 3.°

Ptomainas no bien estudiadas.

En general, todas las bases patológicas, ya procedan de enfermedades bacterianas, ya de lesiones en las que aún no se haya demostrado la presencia de microbio alguno, entre ellas la tétano y tifotoxina, la espasmotoxina, la tetanina, etc.

Las *leucomainas*, á su vez, las divide en los tres grupos siguientes:

A. Leucomainas xánticas.

B. Leucomainas creatínicas.

C. Leucomainas varias, y entre éstas incluye la colina, neurina, muscarina, betaína, espermina, etc., que ya estudió anteriormente entre las ptomainas.

Al empezar el estudio de las clasificaciones, hemos expuesto detalladamente las razones en que nos fundamos para no admitir ésta, que tiene, sin embargo, grupos muy bien establecidos y muy naturales, sobre todo entre las leucomainas, de las cuales nos aprovecharemos para la que hemos admitido definitivamente.

Guareschi, en su obra sobre los alcaloides, publicada en Turín en el año actual, divide las ptomainas ya con un criterio científico más estrecho y más preciso, y atendiendo ante todo á la constitución de estos cuerpos, en los grupos siguientes:

1.° Aminas grasas y aromáticas.
2.° Diaminas.
3.° Hidraminas.
4.° Guanidinas.
5.° Acidos amidados.
6.° Bases pirídicas é hidropirídicas.
7.° Ptomainas varias de constitución desconocida.
8.° Ptomainas producidas por las bacterias y en algunas enfermedades.
9.° Ptomainas ó venenos de las materias alimenticias alteradas.
10. Veneno pútrido.

Las leucomainas las agrupa del siguiente modo:

1.° Leucomainas xánticas ó úricas.
2.° Leucomainas creatínicas.
3.° Leucomainas amínicas ó diamínicas.
4.° Acidos amidados.
5.° Leucomainas varias (plasmaína, protamina).
6.° Venenos de los animales.

Si no fuera por la consabida separación entre las ptomainas y las leucomainas que esta clasificación establece, y que nos explicamos tanto menos cuanto que nos son conocidas las ideas de Guareschi sobre el particular, ya expuestas en anteriores páginas, la hubiéramos admitido sin reserva alguna, pues nos satisface bastante la agrupación científica que representa. Pero, efecto de esa separación, adolece del mismo defecto que hemos reprochado á la de Gautier; así es que vemos descritas en dos sitios diferentes, y considerándolas como una cosa y otra á un tiempo mismo, á la neurina, la colina, la cadaverina, la neuridina y algunas otras bases: defecto que consideramos de importancia, y que no nos permite aceptar tampoco esta clasificación.

Teniendo presentes todas estas circunstancias, y fundados en las razones ya expuestas, creemos que las que llamaremos *Bases orgánicas animales y compuestos análogos* pueden clasificarse de la siguiente manera:

GRUPO 1.°

Alcalis derivados de los alcoholes monoatómicos saturados.

I. *Monoaminas de función simple.*

Metilamina. — Dimetilamina. — Trimetilamina. — Etilamina. — Dietilamina. — Trietilamina. — Butilamina. — Amilamina. — Hexilamina. — Espermina. — Tetanotoxina. — Tifotoxina.

II. *Isonitrilos* (Carbilaminas).

Midatoxina.

III. *Amidinas.*

Glicociamidina.

IV. *Guanidinas.*

Metilguanidina. — Propilglicociaminas.

V. *Bases creatínicas.*

Creatina. — Creatinina. — Crusocreatinina. — Xantocreatinina. — Anficreatina. — Bases $C^{11}H^{24}N^{10}O^{5}$ y $C^{12}H^{25}N^{11}O^{5}$.

GRUPO 2.°

Alcalis derivados de alcoholes monoatómicos no saturados.

No conocemos, en el día, base alguna que pueda encontrar colocación en este grupo.

GRUPO 3.°

Alcalis de función simple derivados de los alcoholes poliatómicos.

I. *Diaminas.*

Etileno-diamina. — Propileno-diamina. — Putrescina. — Neuridina. — Cadaverina. — Saprina. — β-Metiltetrametilenodiamina. — Gerontina. — Tetanina.

II. *Tetraminas.*

Escombrina.

GRUPO 4.°

Alcalis artificiales de función mixta.

I. *Alcalis-alcoholes.*

Neurina.—Colina.

II. *Alcalis-aldehídos.*

Muscarina.

III. *Alcalis-ácidos.*

Oxivaleramina.—Betaína.—Trimetil-betaína.—Trimetilaniso-betaína.—Oxibetaína.—Gadinina.—Mitilotoxina.

GRUPO 5.°

Bases xánticas.

Adenina.—Guanina.—Hipoxantina.—Xantina.—Pseudoxantina.—Heteroxantina.— Paraxantina.—Carnina.

GRUPO 6.°

Bases piridicas.

Dihidrolutidina.—Colidina.—Midina.—Hidrocolidina.—Parvolina.—Coridina.—Dihidrocoridina.—Acido morruico.

GRUPO 7.°

Bases sin clasificar.

En éste colocamos y estudiamos cuantas bases se han señalado hasta la fecha, sin que tengamos indicación alguna, ni siquiera remota, acerca de su constitución; relacionándolas por el único orden posible, en nuestra opinión al menos, que es el alfabético. puesto que siquiera tiene la ventaja de que nada prejuzga.

A medida que hagamos la exposición detallada de estos grupos iremos indicando las razones en que nos hemos fundado para establecerlos, evitando así repeticiones que siempre son enojosas, y mucho más en trabajos de la extensión que forzosamente ha de tener el presente.

PARTE DESCRIPTIVA

GRUPO I.°

Alcalis derivados de los alcoholes monoatómicos saturados.

I

MONOAMINAS DE FUNCIÓN SIMPLE.

Sin entrar en la exposición detallada de las generalidades de los cuerpos que forman parte de esta sección, recordaremos que son compuestos formados por la sustitución, en una molécula de amoniaco, de uno, dos ó tres átomos de hidrógeno por una, dos ó tres moléculas de un radical alcohólico monovalente.

Puede suceder también que, en vez de ser el hidrógeno sustituido correspondiente á una molécula de amoníaco, corresponda á una del hidrato de amonio NH^4OH, en cuyo caso resultan los que reciben el nombre de amonios cuaternarios, que son bases oxigenadas y muy enérgicas é importantes.

Empezaremos la exposición, de las que debemos estudiar, por la siguiente:

METILAMINA.

CH^5N.

Base descubierta en 1849 por Wurtz y encontrada después en diversas substancias, entre las que se pueden citar el alcohol de ma-

dera sin rectificar (Commaille); las *Mercurialis annua* y *perennis* (Reichardt); la salmuera de los arenques (Tollens); las melazas de caña y de remolacha, en las que la acompañan la di y trimetilamina (Vincent); el aceite animal de Dippel (Anderson); los productos de la destilación seca de la madera y los procedentes de la putrefacción de las substancias de origen animal.

Se forma de muy diversas maneras y por reacciones muy distintas, y entre ellas:

1.° Por la acción del cloruro amónico sobre el espíritu de madera á una temperatura próximamente de + 300°. (Berthelot.)

2.° Por hidrogenación del ácido cianhídrico. (Mendius.)

3.° Por reducción del nitrometan y su derivado triclorado, la cloropicrina, por medio del hidrógeno naciente. (Meyer y Schmidt.)

4.° Por adición de los elementos del agua al nitrilo amilfórmico. (Gautier.)

5.° Por descomposición, bajo la influencia del calor, del clorhidrato de trimetilamina. (Vincent.)

6.° Por desdoblamiento de la glicolamina por la acción del calor. (Dessaignes.)

Y 7.° Por oxidación regular de la sarcosina.

El procedimiento que se recomienda para obtener esta base, en cantidad de alguna consideración, es el de Otto Wallach, fundado en la reducción de la cloropicrina por el hidrógeno naciente, ó el de Vincent, por descomposición á + 285° del clorhidrato de trimetilamina, de preferencia á los de Hoffmann y Carey Lea, hoy abandonados.

La metilamina libre es un gas incoloro, de olor amoniacal, que arde con llama amarilla; que permanece líquido á — 6°; soluble en agua en la proporción de 1.150 volúmenes de gas por volumen de agua á la temperatura de + 12°,5, y muy alcalino.

Se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato sólido, blanco y muy delicuescente, que á su vez se une con el cloruro platínico, dando un cloroplatinato de la formula

$$(CH^3NH^2HCl)^2PtCl^4,$$

sólido, cristalizable en láminas exagonales de color amarillo de oro, soluble en agua é insoluble en alcohol y éter, y que contiene 41,56 de platino y 5,94 de nitrógeno por 100.

La fórmula de constitución de esta base es bien conocida; se representa por el esquema siguiente:

$$CH^3—N=H^2,$$

que demuestra que la base de que se trata es una monoamina primaria, producida por sustitución de un grupo, CH^3, á un átomo de hidrógeno en una molécula de amoníaco.

Dimetilamina.

$$C^2H^7N.$$

Base hallada por Bocklisch en la salmuera de los arenques y en los productos de la putrefacción de la carne de los pescados, y por Ehrenberg en los hongos y la gelatina putrefacta y en los embutidos venenosos.

Es un líquido incoloro, que hierve de $+7°,2$ á $+7°,3$, muy soluble en el agua y el alcohol; de olor amoniacal, que recuerda el de la trimetilamina.

El clorhidrato cristaliza, de su solución en alcohol, en agujas finas, solubles en el cloroformo, lo que le distingue del clorhidrato de metilamina.

El cloroplatinato $((CH^3)^2HN.HCl)^2PtCl^4$ es dimorfo, fácilmente soluble en el agua hirviendo y muy poco en la fría; contiene 39,24 de platino y 5,57 de nitrógeno por 100.

Su constitución, perfectamente conocida, está representada por la fórmula

$$\left.\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}\right\rangle N—H.$$

Trimetilamina.

$$C^3H^9N.$$

Base descubierta por Hoffmann, y encontrada después, formada naturalmente, en varios vegetales, entre los que podemos citar los *Crœtegus oxyacantha* y *monogyna*, el *Arnica montana*, los *Pyrus aucuparia* y *communis* y el *Chenopodium vulvaria*; en la salmuera de los arenques (Wertheim y Winckler); el guano, la levadura podrida, la sangre de ternera y la orina humana (Dessaignes);

el aceite animal de Dippel (Anderson); el centeno cornezuelo (Walz), aunque Guareschi indica que acaso en este material provenga de la descomposición de la colina, que, sobre todo cuando es fresco, contiene en abundancia. El mismo Guareschi y Bruno han obtenido mucha trimetilamina tratando el corneznelo de centeno por la potasa.

Esta base se produce además:

1.° En la acción del éter metiliodhídrico sobre el amoníaco, y aun mejor sobre la dimetilamina. (Hoffmann.)

2.° Cuando se hace actuar la potasa sobre muchos alcaloides, como la codeína, la lecitina, la neurina, etc.

3.° Cuando se destilan las melazas de la remolacha. (Vincent.)

4.° En general, en los productos de la putrefacción de los albuminoides, y muy especialmente derivándose de la lecitina.

El procedimiento de extracción propuesto por Vincent, que es el más apropiado si se desea obtenerla en alguna proporción, consiste en tomar las melazas de remolacha, de una densidad aproximada á 1,34; destilarlas en vaso cerrado; neutralizar las aguas amoniacales por el ácido sulfúrico, y evaporarlas para retirar el sulfato amónico por cristalización. Las aguas madres se tratan por la cal, recogiendo los vapores en el ácido clorhídrico; el líquido resultante de esta condensación se concentra hasta que hierva á +140°; por enfriamiento se deposita cloruro amónico, que no es soluble en las aguas madres cargadas de clorhidrato de trimetilamina; se concentran éstas después hasta +200°, quedando como residuo sólido el clorhidrato de la base que se busca, y que se separa de esta combinación por los medios ordinarios.

La base libre es un líquido oleoso, muy alcalino, de olor desagradable, á pescado podrido, que hierve á +9°,3; muy soluble en agua, y algo en alcohol.

Se conduce con las sales de hierro, cromo, cadmio, cobre, mercurio, etc., como el amoníaco; el clorнro de plata no se disuelve en un exceso de la base que estudiamos. Es desalojada por la potasa de sus combinaciones, pero divide, según Berthelot, los ácidos con el amoníaco.

Su clorhidrato $C^3H^9N.HCl$ es cristalizable, muy delicuescente y descomponible por el calor.

El cloroplatinato $(C^3H^9N.HCl)^2PtCl^4$ cristaliza en octaedros re-

gulares, rojo-anaranjados, poco solubles en el alcohol absoluto, y fusibles á $+190^\circ$. Contiene 37,16 de platino y 5,28 de nitrógeno por 100. Descompuesta por el hidrógeno sulfurado esta sal, da, según Eisenberg, la base libre en estado de pureza casi perfecta.

El cloroaurato $C^3H^9N.HCl.AuCl^3$ forma cristales prismáticos, regulares, amarillos, poco solubles en agua y alcohol, y fusibles, según Guareschi, á $+223^\circ$-226°.

Su constitución es perfectamente conocida, y permite asignarla la fórmula

$$(CH^3)^3{\equiv}N.$$

Acción fisiológica.—Ha sido estudiada muy especialmente por Da Costa Alvarenga, que la ha empleado como antitérmico, si bien no con gran resultado.

Etilamina.

$$C^2H^7N.$$

Base que se ha encontrado entre los productos de la putrefacción de la levadura de cerveza y de la harina de trigo.

Es un cuerpo líquido, de olor amoniacal, de densidad igual á 0,6954 á $+8^\circ$, que hierve á $+18^\circ,7$, soluble en alcohol, éter y agua en todas proporciones; arde con llama amarilla; si se satura con potasa su solución acuosa, se separa de ésta bajo la forma de un líquido oleoso.

Precipita el óxido de cobre de sus disoluciones, y le redisuelve si se emplea en exceso, dando un líquido de color azul intenso.

Se distingue bien de la dimetilamina en que el precipitado blanco que forma con el cloruro mercúrico se disuelve en el ácido acético cuando se trata de las sales de etilamina. (Carey Lea.

Con el ácido clorhídrico forma un clorhidrato de la fórmula $C^2H^7N.HCl$, fusible á $+76$-80°, que se combina á su vez con el cloruro platínico, dando una sal doble de la fórmula

$$(C^2H^7N,HCl)^2PtCl^4,$$

cristalizada en romboedros de color amarillo anaranjado, que contiene 39,24 de platino y 5,57 de nitrógeno por 100.

Forma también la etilamina un cloroaurato cristalizable en pris-

mas de color amarillo de oro, solubles en agua, de la fórmula

$$C^2H^7N.HCl,AnCl^3.$$

La constitución de esta base, bien conocida ya, responde á la fórmula $C^2H^5—N=H^2$, siendo, por lo tanto, una monoamina primaria.

Dietilamina.

$$C^4H^{11}N.$$

Ha sido encontrada por Ehrenberg en los embutidos venenosos causantes de la afección comunmente llamada *botulismo*.

Es una base líquida, muy enérgica, que hierve á +55°,5, y que se disuelve muy bien en el agua.

Su clorhidrato cristaliza fácilmente en el alcohol etéreo y no es delicuescente: se funde, según Franchimont, á +99-100°; y, según Otto Wallach, á +215-217°, sin que podamos explicarnos esta diferencia, verdaderamente enorme.

Forma un cloroplatinato de la fórmula $(C^4H^{11}N,HCl)^2PtCl^4$, que contiene 35,30 de platino y 5,01 de nitrógeno por 100, y que cristaliza en prismas rectos de color amarillo anaranjado.

No creemos deber dar más detalles de una base que, desde el punto de vista especial de nuestro trabajo, ofrece poca importancia. Su fórmula de constitución es $(C^2H^5)^2=N—H$.

Trietilamina.

$$C^6H^{15}N.$$

Base encontrada por Ehrenberg en 1887, al mismo tiempo que la trimetil y la dietilamina, entre los productos extraídos de los embutidos venenosos, y por Brieger en 1885 y Boecklisch en 1886, en la carne de los bacalaos en putrefacción.

Extraída por los procedimientos generales que ya conocemos, se presenta con todos los caracteres propios del compuesto químico á que corresponde: es una base líquida, de consistencia ligeramente oleaginosa, de olor amoniacal, y que hierve entre +89° y +89°5. Es muy enérgica y forma, como sales más características, un cloroplatinato de la fórmula $(C^{16}H^{15}N.HCl)^2PtCl^4$, cristalizado en pris-

mas rectos bastante solubles en agua, que contienen 32,08 de platino y 4,56 de nitrógeno por 100 y un sulfocianoplatinato

$$(C^6H^{15}N.HCNS)^2Pt(CNS)^4$$

cristalizado en laminillas de color amarillo anaranjado, reunidas á veces formando estrellas, solubles en el agua caliente y el alcohol, insolubles en el éter, y que, según Guareschi, se funden á +165°-167°, dando un liquido rojizo, que se ennegrece si se eleva la temperatura hasta +180°.

La fórmula de constitución de esta base es $(C^2H^5)^3{\equiv}N$, que representa una monoamina terciaria formada por la sustitución de los tres átomos de hidrógeno, en una molécula de amoníaco, por tres grupos del radical monovalente etilo (C^2H^5).

Butilamina.

$C^4H^{11}N$.

Base extraída por MM. Gautier y Mourgues del aceite de hígado de bacalao, por el procedimiento especial que en otro lugar de esta memoria dejamos expuesto. Forma próximamente el tercio de las bases volátiles á menos de 120° y el sexto del total de alcaloides suministrados por ese material farmacológico.

Se presenta bajo la forma de un líquido incoloro, movible, de olor característico y de reacción fuertemente alcalina; atrae y fija el ácido carbónico del aire; hierve hacia los 86°. La densidad práctica de su vapor es de 2,35 en vez de 2,51 que corresponde á la teoría.

Forma un cloroplatinato bastante soluble, cristalizable en laminillas de color amarillo de oro. No se altera por la desecación á +100°. Su análisis ha dado los resultados siguientes:

	I	II	III	Calculado para $(C^4H^{11}N.HCl)^2PtCl^4$
Carbono......	17,18	»	»	17,21
Hidrógeno...	4,50	»	»	4,30
Nitrógeno....	»	4,51	»	5,01
Platino......	»	»	35,52	35,30
Cloro........	»	»	38,40	38,18

Por su punto de ebullición, y por la reacción de la aloxana, que

la colorea en rojo, en caliente, esta butilamina, en opinión de Gautier, es una base primaria $(C^4H^9)NH^2$.

Examinados los puntos de ebullición de las diversas butilaminas, se observa que la butilamina normal

$$CH^3—CH^2—CH^2—CH^2—NH^2 \text{ hierve á } +79°5;$$

la isobutilamina

$$\begin{matrix} CH^3 \diagdown \\ CH^3 \diagup \end{matrix} CH—CH^2—NH^2 \text{ hierve á } +65°5;$$

la etil metil metilamina

$$\begin{matrix} C^2H^5 \diagdown \\ CH^3 \diagup \end{matrix} CH—NH^2 \text{ hierve á } +63°;$$

y la trimetil carbinolamina

$$\begin{matrix} CH^3 \diagdown \\ CH^3 — \\ CH^3 \diagup \end{matrix} C—NH^2 \text{ hierve á } +45°.$$

La obtenida por Gautier y Mourgues se aproxima más, por lo que se ve, á la butilamina normal, sin embargo que hay alguna separación todavía entre los respectivos puntos de ebullición; separación que acaso pueda explicarse, en opinión de aquellos autores, por algún pequeño error cometido en la determinación, efecto de la corta cantidad de materia empleada, ó también, y es posible que esta razón sea más positiva, porque la butilamina utilizada para fijar esta constante física estuviera impurificada por un resto de amilamina; lo que explicaría, al mismo tiempo, la cantidad ligeramente menor de nitrógeno, de la correspondiente en teoría, obtenida en el análisis.

Acción fisiológica = $0^{gr},025$ del clorhidrato de esta butilamina, inyectados en un conejo de Indias de 180 gramos de peso, determinaron un estado de estupor que á mayor dosis se gradúa más, acusando una acción paralizante y convulsiva. Si, por el contrario, la dosis es menor de la primeramente indicada, los animales caen en una especie de somnolencia, acompañada de pereza muscular, conservando por completo el instinto. Al mismo tiempo se observa una excitación marcada en la función renal, que se traduce en mayores y más frecuentes emisiones de orina.

AMILAMINA.

$C^5H^{15}N$.

Ha sido extraída por vez primera, por Gautier y Mourgues, de los aceites de hígado de bacalao; constituyendo esta base los dos tercios, próximamente, del total de alcaloides obtenidos.

Constituye un líquido incoloro, movible, de olor fuerte no desagradable, de 0,797 de densidad á +0°; hierve á +97°-98°, y es muy cáustica, atrayendo y fijando el ácido carbónico del aire para formar un carbonato cristalizado.

Se combina con el ácido clorhídrico, dando un clorhidrato en magníficos cristales incoloros, muy solubles, sin ser delicuescentes, de sabor amargo desagradable y fusibles en un líquido oleoso que por enfriamiento se concreta en hacecillos plumosos.

Forma también un cloroplatinato de color amarillo de oro, cristalizable en laminillas delgadas, muy solubles en agua hirviendo, sin experimentar alteración alguna, y que contiene 33.61 de platino y 4,77 de nitrógeno por 100.

Analizada la base libre, ha dado los siguientes resultados:

	I	II	Teoría para $C^5H^{15}N$
Carbono.........	69,20	»	68,96
Hidrógeno......	14,05	»	14,94
Nitrógeno.......	»	16,58	16,06

Para deducir cuál de las amilaminas conocidas es la retirada por Gautier y Mourgues, han examinado éstos los puntos de ebullición ofrecidos por aquéllas, con el resultado siguiente:

La amilamina normal

$$CH^3(CH^2)^4NH^2 \text{ hierve á } +103°.$$

La isoamilamina, obtenida por la acción de la potasa sobre la isocarbimida ó por destilacion de la leucina con los álcalis, y que puede formularse

$$\begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix}\Big\rangle CH\,(CH^2)^2-NH^2 \text{ hierve á } +95°.$$

Las isoamilaminas activa é inactiva hierven á +96-97°.

La amilamina terciaria (dimetil-etil-carbinolamina).

$$\begin{matrix} CH^3 \searrow \\ CH^3 — \\ C^2H^5 \nearrow \end{matrix} C—NH^2 \text{ hierve á } +78°.$$

La amilamina que estudiamos en este momento, y que hierve á +97-98°, parece ser, por lo tanto, la isoamilamina correspondiente al alcohol de fermentación

$$\begin{matrix} CH^3 \searrow \\ CH^3 \nearrow \end{matrix} CH—(CH^2)^2—NH^2.$$

Acción fisiológica.—Esta base es muy tóxica: un verderón que recibió bajo la piel $0^{gr},004$ de su clorhidrato, murió en tres minutos; es decir, mucho más rápidamente que lo hubiera hecho con igual dosis del veneno del crótalo ó de la naja. Empleado á la dosis de tres á cuatro centigramos por kilogramo de peso, y aun acaso menos, excita los movimientos reflejos, y notablemente la secreción urinaria. Á la dosis tóxica determina un temblor convulsivo característico, que se exaspera por la menor influencia, y que hace que el animal que lo sufre se lance de la caja ó jaula en que se encuentra, á la más pequeña excitación, como movido por un resorte, conservando mientras tanto, y al parecer, toda su inteligencia. La muerte sobreviene, como final de este cuadro sintomatológico, en un plazo muy breve de tiempo.

Hexilamina.

$C^6H^{15}N$.

En la separación metódica de los alcaloides extraídos por Gautier y Mourgues del aceite de hígado de bacalao, durante el notable trabajo que sobre este producto han llevado á cabo, y que hemos citado repetidas veces, obtuvieron una porción, no completamente pura, de esta base, que constituye la sexta parte próximamente de los alcaloides volátiles separados por destilación fraccionada. Sin embargo, preparando los cloroplatinatos de estos alcaloides y fraccionando las cristalizaciones, pudieron recoger dos muestras, cuyo análisis dió los siguientes resultados (tomando la media proporcional de los obtenidos):

	I	II	Calculado para la mezcla en partes iguales. $(C^5H^{13}N+C^6H^{15}N)2HCl.PtCl^4$.
Carbono	21,66	22,51	22,15
Hidrógeno	5,51	5,31	5,04
Nitrógeno	5,02	5,03	4,69
Platino	»	32,12	32,55
Cloro	»	35,12	35,73

(El cloroplatinato de hexilamina puro contiene, en teoría, 32,08 de platino y 4,56 de nitrógeno por 100.)

La sal analizada por Gautier es, por lo tanto, una mezcla, en moléculas iguales, de los cloroplatinatos de amil y de hexilamina, lo mismo que las fracciones que hierven á + 92° - 94° no son más, según los datos del mismo autor, que una mezcla, igualmente en moléculas iguales, de butil y amilamina, puesto que el análisis ha dado:

Carbono	18,48	en vez de	18,88
Hidrógeno	4,76	» »	4,54
Nitrógeno	4,59	» »	4,89
Platino	34,68	» »	34,61

que exige la mezcla $(C^4H^{11}N+C^5H^{13}N)2HCl.PtCl^4$

Acción fisiológica.— Es enteramente semejante la de las sales de hexilamina á la que presentan las de amilamina, aunque en un grado mucho menor de intensidad.

ESPERMINA.

C^2H^5N.

Dimetileno-amina?

En 1878, operando Schreiner sobre el esperma del hombre, separó de él una base nueva, á la que llamó *espermina*, que, según él, constituía al estado de fosfato los llamados *cristales de Charcot*, conocidos desde que este autor, en unión de Robin, los había señalado por vez primera en 1853 en el bazo del hombre, y que posteriormente habían sido vistos también en la sangre de los leucocitémicos, en el esperma desecado y en el alcohol empleado en la conservación de piezas anatómicas. En estos últimos años (1890 y 1891), Kuntz (1) asegura haber extraído esta base de los cultivos del

(1) *Monastberichte für Chemie*, t. IX, pág. 361.

bacilo de Koch, característico de la tuberculosis, en el suero albuminoso, aunque esta noticia pende todavía de una confirmación seria.

Estos cristales de Charcot habían sido considerados, antes de los trabajos de Schreiner, como constituídos por la tirosina, por Friederich; como una materia albuminoide, por Böttcher; como fosfato de magnesia, por Robin; y como un compuesto parecido á la vitelina, por Kühne.

Schreiner, en la fecha que antes hemos citado (1), ha sido el primero que ha conseguido extraer esta base en una regular cantidad, operando sobre el esperma fresco del hombre y sobre el hígado, los pulmones, el bazo y la sangre del buey. Según este autor, los cristales de Charcot están constituídos por el fosfato de una base nueva, cristalizado en prismas ó agujas muy insolubles en el éter, el alcohol, el cloroformo y las soluciones de cloruro de sodio: un poco solubles en el agua caliente, y fácilmente solubles en los ácidos, los álcalis y aun el amoniaco. Estos cristales se colorean en amarillo calentados á +100°, y se funden, descomponiéndose, cuando la temperatura llega á +170°.

El procedimiento seguido por Schreiner consistía en repetidos tratamientos, primero por alcohol, y después por el ácido sulfúrico diluído, de la primera materia. La solución ácida, que ha disuelto el fosfato de espermina, se precipita por el agua de barita; se filtra el líquido; separa el exceso de base alcalino-térrea por el ácido carbónico gaseoso; filtra de nuevo y evapora la solución clara á una temperatura lo más baja posible hasta consistencia siruposa, depositándose entonces la espermina libre bajo la forma de cristales pequeños (en algunas ocasiones la forma líquida persiste) confusos; muy solubles en el agua y en el alcohol; insolubles en el éter; de reacción alcalina muy enérgica; de olor característico; que atraen el ácido carbónico del aire, y que son muy higrométricos.

Tratada esta base por los álcalis, desprende amoníaco, y su solución acuosa precipita con las de cloruro zíncico y nitrato argéntico, y con los ácidos tánico, fosfotúngstico y fosfomolíbdico.

Se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato de la fórmula $C^2H^5N.HCl$, que cristaliza en láminas ó prismas muy solubles en agua, delicuescentes é insolubles en alcohol y éter.

---

(1) *Ann. der. Chem.*, t. 194, pág. 68.

Con el cloruro áurico forma un cloroaurato de la fórmula

$$C^2H^5N,HCl.AuCl^3$$

cristalizado en tablas ó láminas nacaradas, de color amarillo de oro, solubles en el agua, alcohol y éter.

El fósfato de esta base, cuyos caracteres ya hemos dado en otro lugar, parece tener por fórmula, según Schreiner, que fué el que asignó á la base la que lleva, $(C^2H^5N)^2PhH^3O^4+3H^2O$.

Con el cloruro platínico da el clorhidrato de espermina, según Jürgens (1), un cloroplatinato en cristales prismáticos de color amarillo de oro, solubles en agua caliente y poco en la fría, de la fórmula $(C^2H^5N.HCl)^2PtCl^4$, que contienen 39,55 de platino y 5,60 de nitrógeno por 100.

Constitución de la espermina.—Un poco difícil es ordenar los diversos trabajos que acerca de esta base han sido publicados desde los practicados por Schreiner. Procuraremos hacer su enumeración con el mayor orden y el mayor cuidado posible, por el interés que realmente ofrecen.

En 1888, Ladenburg y Abel obtuvieron, por destilación del clorhidrato de etilenodiamina, una base de composición centesimal, análoga á la de Schreiner, á la que llamaron *etilenoimina*, en virtud de la reacción siguiente:

$$\begin{matrix} NH^2-CH^2-HCl \\ | \\ NH^2-CH^2-HCl \end{matrix} = NH^4Cl + \begin{matrix} CH^2 \\ | \\ CH^2 \end{matrix} \!\!\!> NH=HCl;$$

añadiendo, posteriormente, que acaso esta misma base fuera idéntica á la descrita en años anteriores por W. Hoffman con el nombre de *dietilenodiamina* $(C^2H^4)^2H^2N^2$, ó sea $C^4H^{10}N^2$, ó sea justamente el doble de la fórmula asignada por Schreiner á la espermina; resultando, por lo tanto, que la base de Hoffmann era simplemente un polimero de ésta.

Sin embargo, en un nuevo trabajo, posterior todavía, consignan los mismos Landeburg y Abel que han preparado la dietilenodiamina directamente con la etilenodiamina y el cloruro de etileno, y que la base resultante, confrontada con la anteriormente obtenida, ha ofrecido notables diferencias.

---

(1) *Pharmaceutical Zeitschrift für Russland*, 1890, pág. 726.

Preparando en 1890, y en su mes de Febrero, Sieber la dietilenodiamina ó piperazina, por la acción del bromuro de etileno sobre la etilenodiamina, estudió sus caracteres y la describió como diferente de la etilenoimina de Ladenburg y Abel, y de la espermina de Schreiner. La piperazina por él obtenida es un líquido que hierve entre +168° y +175°, y que no es posible recoger enteramente exento de agua. El *clorhidrato*, $C^4H^{10}N^2,2HCl$, cristaliza en agujas blancas, solubles en el agua é insolubles en el alcohol; el *cloroplatinato*, $C^4H^{10}N^2,2HCl.PtCl^4$, lo hace en agujitas amarillas, solubles en el agua hirviendo; el *cloromercurato*, $C^4H^{10}N^2.2HCl.HgCl^2$, también en agujas, agrupadas en estrellas, solubles en el agua hirviendo y precipitables de esta solución por el alcohol; y el *picrato* en pajitas solubles, asimismo, en el agua hirviendo é insolubles en el alcohol. Todos estos caracteres sirvieron á Sieber para establecer la no identidad, antes indicada, entre la espermina y la piperazina, á la que Kobert considera como una dispermina.

En el mismo año de 1889, y á consecuencia de los trabajos que tanta resonancia tuvieron por entonces de Brown-Séquard sobre la acción de la pulpa testicular, trató la casa americana de Parke. Dawis and C.° de preparar y explotar esta substancia; anunciando poco después el profesor ruso Pohl que había aislado por su parte la espermina, y poniendo soluciones valoradas de este producto en circulación en el comercio. Este preparado ha sido estudiado por el profesor de Berlín Fränkel, que declara que el producto de Pohl no es de composición constante, y que contiene de 35,07 á 66,39 por 100, según las muestras, de cenizas. y en ocasiones hasta el 18 por 100 de peptona. Pohl cree que la fórmula de la espermina no es C^2H^5N, sino $C^5H^{14}N^2$, y acaso aun más compleja todavía, y anuncia que la llamada espermina comercial, en el día, contiene lecitina, nucleína y numerosas leucomainas, como sucede con todos los líquidos glandulares.

Por el mismo tiempo, la casa Schering, de Berlín, adquiría el privilegio para un producto al que llamaba *piperazidina* ó *piperazina*, que se pretendía idéntico á la espermina de Schreiner, difiriendo tan sólo en la fórmula, que resultaba duplicada $C^4H^{10}N^2$, como ya hemos dicho al ocuparnos de los trabajos de Sieber.

Poco después, W. Hoffmann establecía que el preparado de Schering tenía efectivamente la fórmula que éste le asignaba,

siendo además idéntico con la dietilenodiamina por él obtenida con mucha anterioridad. Casi al mismo tiempo, Majert y Schmidt, de una parte, identificaban la llamada piperazidina de Schering con la etilenoimina de Ladenburg y Abel, y Jürgens, de otra, rechazaba en absoluto que la que ya se empezaba á conocer en el comercio con el nombre de *espermina sintética*, que no era otra cosa que la ya citada base de Ladenburg, fuera idéntica á la obtenida por Schreiner, puesto que aunque la composición centesimal era la misma, y aunque sus sales dobles de oro y platino se parecían mucho, las diferenciaba de un modo perfecto la manera de cristalizar del fosfato en pirámides reunidas en rosetas, el de espermina y en láminas, al parecer cuadráticas, el de piperazina; la solubilidad muy diversa de esta sal, puesto que el de espermina es casi insoluble, siéndolo mucho el de piperazina y la forma del compuesto que ambas bases forman con el ioduro de bismuto; láminas rectangulares el de la primera, y prismas de color rojo de granate el de la segunda. Esta misma opinión fue sostenida y confirmada por Mendeleeff.

En resumen, de todas las opiniones que acabamos de revisar, resulta: que la *dietilenodiamina* de Hoffmann; la *etilenoimina* ó *dietilenodiimina* de Ladenburg y Abel, y la *piperazina* ó *piperazidina* de Ladenburg, Schering, y Majert y Schmidt, son pura y simplemente cuatro nombres diferentes con que se designa una sola y única base cuya fórmula empírica es $C^4H^{10}N^2$, y cuyas fórmulas de constitución más admitidas son las siguientes:

$$\begin{array}{ccc} CH^2\text{—}NH\text{—}CH^2 \\ | \qquad\qquad | \\ CH^2\text{—}NH\text{—}CH^2 \end{array} \quad \text{ó bien} \quad HN \begin{array}{l} \diagup CH^2\text{—}CH^2 \diagdown \\ \diagdown CH^2\text{—}CH^2 \diagup \end{array} NH;$$

siendo acaso la más probable la última, puesto que, en realidad, puede considerarse la piperazidina, como la piperidina,

$$CH^2 < \begin{matrix} CH^2\text{—}CH^2 \\ CH^2\text{—}CH^2 \end{matrix} > NH,$$

en la cual el grupo CH^2, que ocupa la posición γ, ha sido reemplazado por un residuo divalente NH.

Esta base se funde á $+104^\circ$ y destila entre $+145^\circ$ y $+146^\circ$, siendo diferente de la espermina de Schreiner, á la cual, al menos

por ahora, debe conservarse la fórmula C^2H^5N, ó bien

$$HN \left\langle \begin{array}{l} CH^2 \\ | \\ CH^2 \end{array} \right. ;$$

habiéndose tratado, con error notorio, de considerar terapéuticamente igual á ésta la base preparada, y entregarla al comercio en soluciones más ó menos ricas en principios activos, por la casa Schering Actien Gesellschaft, de Berlín, á la cual, también equivocadamente, se ha llamado espermina sintética.

Acción fisiológica.—El estudio de las propiedades fisiológicas de la espermina de Schreiner al estado de clorhidrato puro, propiedades verdaderamente curiosas, ha sido hecho muy principalmente por Tarchanoff, Maximowich, Schichareff, Victoroff, Roschtchinin y Weljaminoff, resultando de sus experiencias que esta base posee una acción tonificante y dinamógena en un todo semejante á la del líquido testicular preparado por Brown-Séquard.

Aunque esta substancia no es un oxidante propiamente tal, su contacto determina una aceleración de las oxidaciones, así minerales como fisiológicas.

Si se colocan algunas gotas, en un vaso, de cloruro de oro y un poco de magnesio en polvo, no se desprende más que un poco de gas hidrógeno, formándose al mismo tiempo una corta cantidad de cloruro magnésico; pero si al cloruro de oro se añade un poco de clorhidrato de espermina, se produce en seguida una abundante espuma de hidrato magnésico, al mismo tiempo que se desprende el olor característico del esperma humano.

Diluído el clorhidrato de espermina al centésimo, al milésimo y aun al diezmilésimo, produce este efecto; y la solución filtrada para separar el óxido térreo reproduce el mismo efecto todavía una vez más. Los cloruros de platino, mercurio, cobre, etc., actúan de igual modo que el de oro. En esta reacción, indudablemente la espermina favorece por su contacto, en opinión de los autores de estas experiencias, la oxidación rápida del magnesio á expensas de los elementos de descomposición del agua.

Lo mismo sucede con las oxidaciones orgánicas; adicionada una porción de sangre, muy diluída, y aun ya putrefacta, con un poco de clorhidrato de espermina, oxida con gran rapidez al aire la

tintura de guayaco, la que azulea al ponerse en contacto del agua oxigenada.

Sabido es que muchas substancias, entre las que, por ejemplo figuran el cloroformo, el óxido de carbono, el óxido nitroso, los extractos biliares y urinarios, y algunas más, disminuyen el poder oxidante de la sangre: pues bien: si se la añade un poco de clorhidrato de espermina, se la restituye su propiedad de transportar su oxígeno sobre los tejidos, fijándole en éstos. Esta acción, que parece quiere traer á la memoria los fenómenos de catálisis, es independiente de la cantidad de base empleada, no ofreciendo, por lo demás, ningún cambio la sangre, estudiada en el espectroscopio.

Esta propiedad permite darse cuenta de sus efectos sobre el organismo en general, y de los éxitos obtenidos por su empleo, sobre todo en los enfermos sometidos á la acción del cloroformo; compuesto que, como ya es sabido generalmente, se opone é impide las oxidaciones

M. Duclaux explica estos efectos, y, en nuestra opinión, de un modo completamente satisfactorio, sin recurrir á la resurrección de acciones especiales de presencia, que nada explican en definitiva, no porque la espermina ejerza una acción química que la haga ser un excitante de las oxidaciones orgánicas, sino simplemente por la propiedad física que tiene, común á otras muchas substancias, de hacer espumoso el líquido en el que las reacciones se verifican aumentando su viscosidad. Esta espuma se hincha, reteniendo el hidrógeno; se espesa, fijando la magnesia, y activa la acción, aumentando la superficie, en la que se extiende el magnesio en polvo. Como la mezcla se calienta, la volatilización de la espermina es algo mayor, lo que explica el que se perciba mejor y en mayor cantidad su olor; explicándose también al mismo tiempo el que la cantidad de esa base no disminuya sensiblemente, puesto que su acción es puramente mecánica, sin que para nada se modifique su constitución.

La exactitud de esta explicación se demuestra, porque puede reproducirse la misma experiencia con muchas substancias susceptibles de hacer espumosos los líquidos, y, entre ellos, el agua de jabón, la saponina, la panamina y hasta la albúmina del huevo. Con la saponina, por ejemplo, la espuma es más abundante y más firme, más tenaz que con la espermina. La acción, que al principio

es muy enérgica, no tarda en calmarse, tanto más pronto cuanto más rápida ha sido al empezar. Por el contrario, si no se añade nada para hacer espumoso el líquido, la acción es mucho más lenta, pero también más constante, y, si se la deja completarse, se ve que la cantidad de óxido magnésico producido es igual para todos los casos.

M. Duclaux ha llevado á cabo una serie de experimentos para demostrar esto, experimentos cuyos resultados consignamos á continuación. Estos resultados indican el número de centímetros cúbicos de ácido sulfúrico normal décimo que han sido precisos para saturar, después de veinticuatro horas de contacto, tres líquidos que contenían cada uno $0^{gr},1$ de magnesio en polvo, $0^{gr},04$ de cloruro áurico, y 25 cc. de agua.

	Acido sulfúrico $\frac{n}{10}$
Líquido sin adición alguna............	18,8 cc.
» con $0^{gr},01$ de espermina.......	19,0 »
» con $0^{gr},01$ de saponina.........	19,2 »

La cantidad de cloruro áurico puede disminuirse aún más, si se quiere, puesto que esta sal no interviene en la reacción más que reduciéndose desde el principio, y dando un depósito de oro metálico, cuyo efecto es activar por la vía electrolítica la descomposición del agua por el magnesio.

Estos son los curiosos experimentos hechos, hasta la fecha del presente estudio, acerca de la acción química de la espermina, cuyas soluciones figuran en el día en los Catálogos de productos químicos de muchas casas extranjeras.

Tetanotoxina.

$C^5H^{11}N$.

(Metilbutileno amina ?)

Es otra de las bases extraídas por Brieger de los cultivos del bacilo de Nicolaïer, y posteriormente por Kitasato y Weyl del mismo líquido.

Es una base líquida que hierve hacia los 100°, y que aún no ha podido ser extraída completamente privada de agua.

Se combina con el ácido clorhídrico, y el clorhidrato que re-

sulta cristaliza perfectamente; se funde á $+205°$, y es muy soluble en el agua y el alcohol.

Forma un cloroplatinato de la fórmula $(C^5H^{11}N.HCl)^2PtCl^4$, que cristaliza en pajitas difícilmente solubles en el agua, y que contienen 33,84 de platino y 4,80 de nitrógeno por 100.

Con el cloruro de oro produce un clorurato fusible á $+130°$ y muy soluble.

La solución del clorhidrato de esta base precipita en blanco con el *ácido fosfotúngstico;* en amarillo con el *ácido fosfomolíbdico,* y en rosa, de aspecto cristalino, con el *ioduro doble de bismuto y potasio:* con el *ácido pícrico* da un picrato muy soluble y cristalizable.

Su fórmula probable, sin que pueda precisarse nada todavía, es la siguiente: $C^4H^8=N-CH^3$, que corresponde á la constitución de una *metil-butilenoamina.*

Acción fisiológica.—Inyectada en los animales, en una proporción relativamente grande, produce la tetanotoxina la contracción de los músculos, y muy principalmente los de la cara y cuello; los movimientos disminuyen poco á poco hasta abolirse por completo: observándose que, á medida que la parálisis aumenta, aumentan también las convulsiones; las extremidades se extienden, y sus movimientos recuerdan los característicos de la natación; y por fin el animal muere, en medio de violentas convulsiones. Antes de la presentación de éstas se observan, como fenómenos prodrómicos, escalofríos y aceleración, que muy luego es seguida de lentitud del pulso y movimientos respiratorios.

Tifotoxina.

$(C^7H^{17}NO^2)$.

(Dihidrato de heptilamina?)

Ha sido extraída por Brieger de los cultivos puros del bacilo de Koch-Eberth, por su procedimiento ordinario.

Es una substancia líquida, sumamente alcalina, que se combina con el ácido clorhídrico, dando una sal muy delicuescente, que, disuelta en agua, ofrece las siguientes reacciones:

Ácido pícrico: precipitado amarillo.

Ácido fosfotúngstico y fosfomolíbdico: precipitado blanco y cristalino con los dos.

Ioduros de cadmio y potasio, mercurio y potasio, y potasio iodurado: precipitado que afecta la forma de gotitas oleosas que no cristalizan.

Ioduro de bismuto y potasio: precipitado resinoideo.

El clorhidrato de esta base se combina con el cloruro platínico, dando una sal doble de la fórmula $(C^7H^{17}NO^2, HCl)^2PtCl^4$, que cristaliza en agujas con mucha dificultad, por su gran solubilidad.

Con el cloruro áurico forma un cloroaurato cristalizable en prismas, que se funden á $+176°$, y que corresponden á la fórmula

$$C^7H^{17}NO^2, HCl . AuCl^3.$$

Esta base es isómera con la *midina* y con la *gadinina*, cuya base parece ser una oxitrietilamina de la fórmula

$$\begin{matrix}(C^2H^5)^3 \equiv \\ H > \end{matrix} N - CO \text{-} OH.$$

En nuestra opinión, y sin que tenga más fundamento que el estudio de las propiedades de la tifotoxina, más parece ser ésta el *dihidrato de heptilamina*, de la fórmula $C^7H^{15} - N = (OH)^2$, que no la *oxitrietilamina*, puesto que ésta es un álcali-ácido bien caracterizado por el grupo carbóxilo que forma parte de su molécula, mientras que aquélla es una base de acción alcalina bien manifiesta, carácter que precisamente es el que predomina en la tifotoxina.

Acción fisiológica.—Esta base es sumamente venenosa, produciendo la parálisis y aletargamiento en los animales sometidos á su acción.

11.

Isonitrilos.

(Carbilaminas.)

Como es sabido. estas bases son los nitrilos fórmicos de las bases alcohólicas, formados por la separación de éstas, de los elementos del agua.

En este grupo de la clasificación que hemos adoptado, para el estudio metódico de las bases que forman el objeto de nuestro trabajo, sólo puede hallar cabida, y eso hipotéticamente todavía, la llamada

Midatoxina.

$C^6H^{13}NO^2$.

(Dihidrato de isoamilcarbilamina.)

Brieger ha descubierto este alcaloide en los cadáveres, y principalmente en la carne de caballo, en putrefacción durante cuatro meses, empleando su procedimiento especial que ya conocemos.

La base libre es un líquido siruposo, espeso, muy alcalino, que en el vacío se cuaja en una masa formada por escamas insolubles en el alcohol y el éter. Se descompone por la destilación.

Su clorhidrato es un líquido espeso, incoloro, higroscópico y muy soluble en el alcohol, caracteres que por cierto no corresponden á los consignados últimamente por Gautier, que afirma que esta sal se funde á +193°, acaso confundiéndola con el cloropatinato, que, efectivamente, lo hace á esa temperatura.

El cloruro mercúrico forma, con las soluciones de midatoxina, una sal doble, sumamente soluble: carácter que también presenta el cloroplatinato, del cual no sabemos exista análisis alguno, aunque consignaremos que la teoría exige para la fórmula general $(C^6H^{13}NO^2,HCl)^2PtCl^4$ 29,22 por 100 de platino y 4,15 de nitrógeno. Se funde, descomponiéndose á +193°.

La midatoxina no se combina con el cloruro de oro. Reduce enérgicamente el ferricianuro de potasio.

Aunque nada se sabe de positivo acerca de su constitución, diremos que, teniendo en cuenta su composición y fórmula, y recordando que la de la isoamilcarbilamina ó nitrilo isoamilfórmico es

$$C^5H^{11}-C\equiv N=C^6H^{11}N,$$

puede fácilmente admitirse que, por oxidación de ésta, por el procedimiento general de oxidación de las carbilaminas, se obtenga el cuerpo

$$C^5H^{11}-C\equiv N=(OH)^2=C^6H^{13}NO^2,$$

que es precisamente la base que estudiamos: suposición que halla

algún apoyo en el hecho de la abundancia relativa con que las carbilaminas se forman durante la putrefacción de las substancias albuminoides, hecho demostrado prácticamente por Gautier, Pouchet, Boecklisch, Guareschi y Mosso, y tantos otros químicos que de este asunto se han ocupado. Guareschi, en su última obra, consigna que Vaughan considera á la midatoxina como una base homóloga del grupo de la colina, representando su fórmula de constitución por el esquema siguiente:

$$(CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} CH = CH - C \begin{cases} O \\ H. \end{cases} \\ OH \end{cases}$$

Acción fisiológica.—Inyectada en dosis conveniente en los conejos de Indias, se observa, pasado algún tiempo, la presencia de un ligero escalofrío en el animal; los movimientos respiratorios se aceleran progresivamente; aumentan la salivación y la contracción pupilar, que muy pronto es sustituída por una dilatación no excesiva, puesto que nunca llega al máximum; el animal acerca el hocico al suelo y presenta ataques convulsivos clónicos violentos que le proyectan involuntariamente hacia adelante; aumentan la salivación y el lagrimeo; disminuyen los movimientos respiratorios; las orejas, que primeramente parecen inyectadas, palidecen y se enfrían también; el animal conserva la posición que se le da, aunque toda excitación que se le produzca determina la aparición de convulsiones clónicas; los latidos del corazón son irregulares y retrasados; se presentan deposiciones frecuentes, acompañadas de emisiones de orina; finalmente, se produce una parálisis general, durante la cual se observan algunas inspiraciones profundas muy distanciadas, y el animal muere con el corazón *en diástole*. Este cuadro suele durar de doce á diez y seis horas, según la cantidad de base inyectada.

III.

Amidinas.

Según Otto Wallach, cuya definición creemos es la más precisa y la más clara, estas bases no son más que la resultante de la sustitución del radical bivalente NH al O. de las amidas.

En este grupo no tiene colocación más que la

Glicociamidina.

(Base hallada por Griffiths en la orina de los enfermos de roseola.)

$C^3H^5N^3O$.

La base que vamos á estudiar, y acerca de la cual existen todavía datos muy limitados, ha sido indicada en primer lugar por Villiers, en su trabajo sobre las orinas patológicas, publicado en el *Journal de Pharmacie et de Chimie*, t. XII, pág. 246, 1885, y bastante bien estudiada por Griffiths en su nota publicada en el año actual. (*Compt. rend. Ac. Sc.*, t. CXIV, pág. 496, 1892.)

El procedimiento seguido para extraerla, que es el generalmente empleado por este autor en sus trabajos sobre las orinas patológicas, consiste en alcalinizar el mayor volumen posible de orina, no alterada, por el carbonato sódico; agitarla después con la mitad de su volumen de éter; separar este después de algún tiempo de reposo; filtrarlo, para privarle de la pequeña cantidad de orina que pueda retener, y agitarlo con una corta cantidad de solución acuosa de ácido tártrico al 10 por 100, que se combina con las bases extraídas por el éter, formando con ellas tartratos solubles. Se separa esta solución del éter en exceso, repitiendo los tratamientos para extraer, en lo posible, la totalidad de la base, y los líquidos ácidos reunidos se calientan suavemente en baño de maría para expulsar el éter que llevan disuelto. Conseguido esto, se les añade la cantidad precisa de carbonato sódico para obtener una ligera reacción alcalina, y se agitan de nuevo con la mitad de su volumen de éter, que, por evaporación espontánea, abandona como residuo las bases buscadas.

La procedente de las orinas de los individuos afectos de roseola es una substancia sólida, blanca, cristalizable en laminitas, cuya forma y caracteres cristalográficos no han sido precisados todavía; muy soluble en agua, y de reacción alcalina marcada. Esta solución precipita por los *ácidos pícrico, fosfomolíbdico* y *fosfotúngstico*, sin que Griffiths precise más estas reacciones ni indique otras que pudieran completar su descripción.

Se combina con los ácidos, formando sales cristalizables, y su clorhidrato se une con el bicloruro de mercurio, dando como resultado una sal doble casi insoluble en el agua fría, y que, por enfriamiento de su solución en este vehículo hirviendo, da unos cristales incoloros, prismático-aciculares, no bien estudiados todavía.

Con el cloruro platínico da un cloroplatinato cristalizable en agujas microscópicas, amarillas, que contienen 32,29 por 100 de platino y 13,93 de nitrógeno.

Los resultados del análisis de esta base, practicado por Griffiths, la asignan la fórmula empírica $C^3H^5N^3O$, creyendo este autor que su constitución probable corresponde á la de la *glicociamidina*, pudiendo representarse su fórmula por el esquema siguiente:

$$HN = C \begin{cases} NH - C = H^2 \\ \quad\quad\quad | \\ NH - C = O. \end{cases}$$

Interin otra cosa no se demuestre, y no poseyendo datos propios que modifiquen esta opinión, hemos colocado en este sitio la base cuyo ligero estudio terminaremos, considerándola como una *glicociamidina* para los efectos exclusivamente del orden expositivo que nos hemos propuesto.

Acción fisiológica.—Es sumamente marcada; aplicada en inyecciones hipodérmicas á un gato de regular tamaño, le produjo fiebre con una elevación de temperatura de +40°, y la muerte dentro de las treinta y seis horas siguientes.

IV.

Guanidinas.

En realidad, las bases de este grupo y las del anterior vienen á ser la misma cosa, sin más diferencia que, así como las amidinas se derivan de los ácidos monobásicos, las guanidinas proceden de los bibásicos. Sin embargo, creemos que no existe inconveniente en admitir este grupo, para la mayor claridad en la exposición que venimos haciendo.

Metilguanidina.

(*Metiluramina.*)

$C^2H^7N^3$.

Descubierta en 1886 por Brieger en la carne de caballo sometida á la putrefacción durante cuatro meses, en 1887 comprobó Boecklisch esta observación. Posteriormente ha sido hallada por

Hoffa en los cultivos, en caldo de carne, del *Vibrio proteus*, de Finkler y Prior, impurificado por las bacterias de la putrefacción, asegurándose que, en los cultivos puros de aquel organismo, no se produce. Según Brieger, el *Komma bacillus* de Koch puede llegar á descomponer la creatina, produciendo una corta cantidad de metilguanidina. Igual observación puede hacerse respecto del *Bacillus anthracis*. Se la ha encontrado también en los cultivos del bacilo de la septicemia de las ratas.

Formación.—Se produce la metilguanidina, además de los casos antes citados:

1.º Por oxidación de la creatina, mediante el óxido mercúrico y el ácido sulfúrico diluído. (Dessaignes.)

$$HN=C\begin{matrix}\diagup N(CH^3)-CH^2-CO^2H \\ \diagdown NH^2\end{matrix}+O^3=HN=C\begin{matrix}\diagup NH(CH^3) \\ \diagdown NH^2\end{matrix}+2CO^2+H^2O.$$

2.º Por oxidación de la creatina, por el permanganato potásico, mediante una reacción idéntica á la que se acaba de representar. (Neubaüer.)

3.º Calentando á $+100^\circ$ en solución clorhídrica el clorhidrato de metilamina con la cianamida. (Erlenmeyer.)

Caracteres.—Preparada por uno de los procedimientos anteriores ó extraída por cualquiera de los métodos generales que en su lugar oportuno hemos estudiado, la metilguanidina es una base blanca, sólida, cristalizable, muy delicuescente, de sabor amoniacal y fuertemente alcalina. Desaloja en frio al amoniaco de sus compuestos: calentada con potasa desprende amoníaco y metilamina.

Sus soluciones precipitan en copos blancos por las de los cloruros de bario y calcio, y este precipitado es soluble en gran cantidad de agua y de ácido acético débil.

Precipitan también por las sales de plomo, cobre y mercurio.

Con el ácido pícrico forma la metilguanidina un picrato poco soluble y fusible, según Brieger, á $+192^\circ$.

Con el cloruro áurico se obtiene un cloroaurato de la fórmula $C^2H^7N^3HCl,AuCl^3$ en cristales rómbicos, fácilmente solubles en el éter y muy poco en el agua y el alcohol; se funden á $+198^\circ$.

El cloruro platínico da con las soluciones de esta base un cloroplatinato $(C^2H^7N^3HCl)^2PtCl^4$ en cristales romboédricos anaranja-

dos; una parte de esta sal se disuelve en siete de agua á +18—19°. Contiene 35,30 de platino y 15,05 de nitrógeno por 100.

Con el nitrato argéntico da un precipitado amarillo característico.

Constitución. — La metilguanidina no es otra cosa que la guanidina

$$HN = C \begin{matrix} \diagup NH^2 \\ \diagdown NH^2, \end{matrix}$$

en la que un átomo de hidrógeno de uno de los radicales NH^2 se sustituye por un grupo CH^3, resultando la fórmula

$$NH = C \begin{matrix} \diagup NH(CH^3) \\ \diagdown NH^2, \end{matrix}$$

adoptada en la actualidad por la mayor parte de los químicos.

Acción fisiológica.—Esta base es venenosa, determinando la muerte, después de una serie de síntomas, entre los que figuran la dilatación de la pupila, temblores, parálisis y convulsiones: el corazón queda *en diástole.*

PROPILGLICOCIAMINA.

(Base extraída por Griffiths de la orina de los enfermos de angina tonsilar, con infartos parotídeos.)

$$C^6H^{13}N^3O^2.$$

En una nota que apareció en la página 333 del número correspondiente al mes de Septiembre de 1890 del *Bulletin de la Societé chimique* de París, anunció Griffiths el descubrimiento de una nueva base por él extraída de la orina de un enfermo de angina de pecho, con las glándulas parotídeas y submaxilares afectas y el riñón atacado de una nefritis específica. En una nota posterior (v. *Compt. rend. Acad. des Sciences*, t. CXIII, pág. 656, 1891) confirma esta observación.

La base á que nos referimos, extraída por el procedimiento de este autor, que expusimos al hablar de la glicociamidina, es una substancia sólida, de color blanco, cristalizable en agujas prismáticas, solubles en agua, éter y cloroformo; de sabor ligeramente amargo, de olor nulo y de reacción neutra.

Se combina con el ácido clorhídrico, dando una sal sólida,

blanca y cristalina, soluble en agua, que precipita en blanco con el *ácido fosfotúngstico;* en amarillo con el *reactivo de Mayer,* y en pardo por la solución de iodo en ioduro potásico.

El análisis practicado por Griffiths da como resultado la fórmula empírica $C^6H^{13}N^3O^2$.

Hervida la base libre con cantidad suficiente de óxido mercúrico se transforma primero en creatina, ácido carbónico y agua, y por último en metilguanidina y ácido oxálico, según las ecuaciones siguientes:

$$1.^a \quad \underbrace{C^6H^{13}N^3O^2}_{\text{Propilglicociamina.}} + 3O^2 = \underbrace{C^4H^9N^3O^2}_{\text{Creatina.}} + 2CO^2 + 2H^2O.$$

$$2.^a \quad \underbrace{C^4H^9N^3O^2}_{\text{Creatina.}} + O^2 = \underbrace{CN^3H^4(CH^3)}_{\text{Metilguanidina.}} + C^2H^2O^4.$$

Según Griffiths, esta base puede muy bien ser la *propilglicociamina,* cuya fórmula tiene, proponiéndose continuar su estudio para confirmar esta suposición. Su fórmula de constitución, por lo tanto, es la siguiente:

$$HN = C \begin{cases} N(C^3H^7) - CH^2 - CO^2H \\ NH^2. \end{cases}$$

Su cloroplatinato, que corresponde á la fórmula

$$(C^6H^{13}N^3O^2, HCl)^2PtCl^4,$$

cristaliza en agujas prismáticas de color amarillo, y contiene 26,12 por 100 de platino y 11,14 de nitrógeno.

Es una base venenosa que, administrada por la vía hipodérmica, determina gran excitación nerviosa, supresión de la secreción salivar, el coma y, por fin, la muerte en los gatos; animales en los que se han practicado los experimentos.

V.

Bases creatínicas.

Debemos estudiar en este grupo algunas bases muy importantes, por la frecuencia con que las presenta el organismo, que constituyen las que Gautier llama *leucomainas creatínicas,* entre las cuales

deben colocarse, al lado de la *creatina* y *creatinina*, que forman á la cabeza del grupo, la *cruso*, la *anfi* y la *xantocreatinina*, descubiertas por este autor, así como las dos bases por él también separadas, y que todavía carecen de nombre propio.

A las ligeras consideraciones que sobre la constitución de las bases de este grupo hemos de hacer, vamos á anteponer un breve resumen de los resultados obtenidos por Gautier en los trabajos que emprendió en 1881 para averiguar si los tejidos animales, en su estado normal, eran capaces, como las plantas, de producir alcaloides: resumen que servirá como de introducción necesaria al estudio detallado que más adelante haremos.

Durante sus trabajos, Gautier operó sobre la carne fresca de buey, poniendo especial cuidado en alejar toda sospecha de que los productos obtenidos pudieran proceder de la acción de los diversos reactivos empleados en las manipulaciones.

Operó sobre 30 kilogramos de carne fresca, finamente dividida: la mantuvo en infusión durante veinticuatro horas, con el doble de su peso de agua tibia adicionada de $0^{gr},25$ de ácido oxálico y de dos centímetros cúbicos de agua oxigenada por litro de líquido, para evitar toda fermentación. Pasado ese tiempo se filtró por un lienzo, prensando el residuo; se reunieron los líquidos y se hirvieron para coagular la albúmina; se filtraron de nuevo y se evaporaron en seguida en el vacío á una temperatura que no excedió en ningún caso de $+50^{\circ}$.

Se trató el residuo viscoso y ácido por alcohol de 99° C. en frío: la solución se evaporó en el vacío y el nuevo residuo se disolvió esta vez en caliente, en nuevo alcohol de igual concentración. El liquido filtrado y abandonado en reposo formó, á las veinticuatro horas, un depósito que se separó por nueva filtración: la solución clara se mezcló con éter hasta que dejó de formarse precipitado, y se dejó en un sitio fresco durante veinticuatro horas: transcurridas éstas, el precipitado, bien reunido ya, era amarillo, espeso y de sabor amargo: al cabo de algún tiempo, sobre todo si se emplea el alcohol absoluto, se depositan de esta magma cristales que se separan por medio de la trompa del líquido siruposo, verdoso y fluorescente que los baña, y en el cual queda, si bien en muy escasa proporción, una base de olor de espino cerval.

Los cristales, una vez enjugados y lavados con alcohol de 99°

frío, para privarlos por completo del líquido de interposición que los baña, se tratan por alcohol de 95° hirviendo, que separa de ellos una base que Gautier llamó *xantocreatinina,* que cristaliza la primera, quedando en el líquido otra, todavía sin nombre especial, que estudiaremos más adelante, y cuya composición es $C^{11}H^{24}N^{10}O^{5}$.

El residuo insoluble en el alcohol de 95° hirviendo, tratado por agua, da una solución de la cual se deposita en primer lugar, y en muy corta proporción, una base que ha recibido el nombre de *anficreatina:* de las aguas madres de ésta se separa después una substancia de color anaranjado, que se llama *crusocreatinina;* y, por último, de los líquidos de que se ha extraído esta última, Gautier separó una nueva base de la fórmula $C^{12}H^{25}N^{11}O^{5}$, aun sin nombre determinado.

Todas estas bases, además de la creatina y creatinina, forman el grupo en cuya exposición detallada entraremos en seguida.

Las bases creatínicas se parecen mucho á las xánticas; si bien se distinguen fácilmente de éstas por los siguientes caracteres.

No dan la reacción de Weidel: el residuo de su evaporación con ácido nítrico no se colora en rojo por las bases, y no precipitan, ni en frío ni en caliente, por el acetato de cobre.

Las bases de este grupo forman todas un compuesto cristalino con el cloruro zíncico, que se precipita si se opera en líquidos concentrados, ó mejor todavía en soluciones alcohólicas.

Algunas precipitan con el nitrato de plata amoniacal, y todas con el cloruro mercúrico, en presencia de los álcalis diluídos. Son bases débiles.

Constitución.—Las bases creatínicas se aproximan mucho á las xánticas, que en su lugar oportuno estudiamos. La que corresponde á la principal de ellas, la creatina, se deduce de las siguientes consideraciones.

Si se hace actuar la cianamida sobre el ácido aminacético ó glicocola, se obtiene la glicociamina

$$\underbrace{N \equiv C - NH^2}_{\text{Cianamida.}} + \underbrace{H^2 = C\begin{cases} NH^2 \\ COOH \end{cases}}_{\text{Glicocola.}} = \underbrace{NH = C\begin{cases} NH^2 \\ NH - CH^2 - CO^2H, \end{cases}}_{\text{Glicociamina.}}$$

que es el homólogo inferior de la creatina, de la que se diferencia por CH^2 de menos en la glicociamina.

Si en vez de la glicocola en la reacción anterior se emplea la glicocola metilada ó sarcosina, como lo ha hecho Wolhardt, se obtiene directamente la creatina:

$$\underbrace{N\equiv C-NH^2}_{\text{Cianamida.}}+\underbrace{H^2=C\left\langle\begin{array}{l}NH(CH^3)\\ COOH\end{array}\right.}_{\text{Sarcosina.}}=\underbrace{NH=C\left\langle\begin{array}{l}NH^2\\ N(CH^3)-CH^2CO^2H.\end{array}\right.}_{\text{Creatina.}}$$

Deshidratada la creatina, se transforma en su anhídrido interno, ó sea la creatinina, como lo representa la siguiente reacción:

$$\underbrace{NH=C\left\langle\begin{array}{l}NH^2\\ N(CH^3)-CH^2-CO^2H\end{array}\right.}_{\text{Creatina.}}-H^2O=\underbrace{NH=C\left\langle\begin{array}{l}NH-\!\!-\!\!-CO\\ \qquad\qquad\quad |\\ N(CH^3)-CH^2\end{array}\right.}_{\text{Creatinina.}}$$

Resulta, por lo tanto, que, así como las bases xánticas corresponden al ácido úrico y á las diureidas, como se puede ver por las fórmulas siguientes:

$$\underbrace{\begin{array}{ccccc} & NH- & C & -NH & \\ \diagup & & \| & & \diagdown \\ NH=C & & C & & C=O \\ \diagdown & & \| & & \diagup \\ & NH- & C & -NH & \end{array}}_{\text{Guanina.}}\qquad\underbrace{\begin{array}{ccccc} & NH- & C & -NH & \\ \diagup & & \| & & \diagdown \\ O=C & & C & & C=O \\ \diagdown & & \| & & \diagup \\ & NH- & C & -NH & \end{array}}_{\text{Xantina.}}$$

$$\underbrace{\begin{array}{cccccc} & NH- & C & -NH & \diagdown & \\ \diagup & & \| & & & C=O \\ O=C & & C & -NH & \diagup & \\ \diagdown & & | & & & \\ & NH- & C & =O, & & \end{array}}_{\text{Acido úrico (según Medicus y Fischer).}}$$

las bases creatínicas corresponden á las monoureidas parabánicas, y pueden considerarse como derivadas de éstas por sustitución del oxígeno del carbonilo ($CO=$) por un grupo NH: de las tres monoureidas:

$$\underbrace{O=C\left\langle\begin{array}{l}NH^2\\ NH-CH^2-CO^2H\end{array}\right.}_{\text{Acido hidantoico.}}\qquad\underbrace{O=C\left\langle\begin{array}{l}NH-CO\\ \qquad\ \ |\\ NH-CH^2\end{array}\right.}_{\text{Hidantoina ó glicolilurea.}}$$

$$\underbrace{O=C\left\langle\begin{array}{l}NH^2\\ N(CH^3)-CH^2-CO^2H.\end{array}\right.}_{\text{Acido metilhidantoico.}}$$

se derivan, punto por punto, y sin más que llevar á cabo esa sustitución, las tres bases siguientes del grupo que nos ocupa:

$$NH=C\begin{cases}NH^2\\NH-NH^2-CO^2H\end{cases} \qquad NH=\begin{cases}NH-CO\\ \quad | \\NH-CH^2\end{cases}$$

Glicociamina. — Glicociamidina ó glicolilguanidina.

$$NH=C\begin{cases}NH^2\\N(CH^3)-CH^2-CO^2H.\end{cases}$$

Creatina ó ácido glicolilmetilguanídico.

Son por lo tanto, y en último término, guanidinas sustituídas que constituyen derivados ureicos formados por el procedimiento que acabamos de exponer, y de aquí su colocación en este sitio y á continuación de las guanidinas propiamente dichas.

No hemos de ocuparnos más que de algunas de las bases incluídas en esta familia que se han hallado en el organismo, y que ya hemos citado al empezar las generalidades que preceden; siendo la primera la

Creatina.

$C^4H^9N^3O^2$.

Acido glicolilmetilguanídico.—Metilglicociamina.
Metilguanidina acética.—Acido metilguanidinacético.

Esta base fué descubierta en 1835 por Chevreul, agotando por el alcohol el residuo de la evaporación, en el vacío, del caldo de carne. Su composición y sus propiedades fueron estudiadas posteriormente por Liebig, que la extrajo de la carne muscular, que, según Neubaüer, contiene de 1,7 á 2,32 por 100 de creatina cristalizada.

Ha sido hallada, además, en la sangre de buey por Marcet y Verdeil; en la orina por Pettenkoffer; en la carne de la ballena por Price; en los músculos de los crustáceos por Fremy y Valenciennes; en los del aligator, por Schlomberger, y en el cerebro del hombre por Muller.

Para obtener la creatina se han propuesto diferentes procedimientos, entre los cuales citaremos los siguientes:

1.° El de Stœdeler, que consiste en digerir la carne muy picada y mezclada con vidrio molido (que no llena otra indicación que la puramente mecánica de dividir aún más la masa aumentando las superficies de contacto) con su peso de alcohol ordinario; exprimir fuertemente el residuo; filtrar los líquidos reunidos; evaporarlos hasta desalojar el alcohol; disolver el residuo en agua; precipitar esta solución por el acetato de plomo; filtrar; eliminar el exceso de plomo por el hidrógeno sulfurado; filtrar de nuevo para separar el sulfuro de plomo, y evaporar el líquido limpio hasta consistencia de jarabe. La creatina que se deposita por enfriamiento y reposo, se purifica por nuevas cristalizaciones.

2.° El de Neubaüer, que recomienda operar del siguiente modo: Se mezclan 250 gramos de carne muy dividida con su peso de agua, y se calienta la mezcla hasta +60° durante doce á quince minutos, hasta que empiece á coagularse la albúmina; se exprime la mezcla; se lava el residuo con 60 á 80 cc. de agua; se reunen los líquidos; se hierven para coagular enteramente aquel principio; se filtran y se precipitan por el acetato de plomo; se filtra de nuevo para separar el precipitado que se forma, y se priva el líquido claro del exceso de sal plúmbica por el hidrógeno sulfurado gaseoso; se vuelve á filtrar, y el líquido claro resultante se evapora hasta consistencia siruposa. Por enfriamiento se depositan cristales incoloros de creatina, que se lavan con alcohol de 90° antes de reponerlos.

3.° El de Strecker, que obtiene sintéticamente la creatina, dejando en contacto durante algunos días, y en reposo absoluto, una mezcla de cianamida y de metilglicocola adicionada con algunas gotas de amoníaco. La creatina se produce en virtud de la siguiente reácción:

$$\underbrace{CH^2N}_{\text{Cianamida.}} + \underbrace{C^2H^4(CH^3)NO^2}_{\text{Metilglicocola.}} = \underbrace{C^4H^9N^3O^2}_{\text{Creatina.}}.$$

Caracteres.—La base que estudiamos se presenta en cristales incoloros, transparentes, muy brillantes, pertenecientes al sistema prismático romboidal oblicuo, y que contienen una molécula de agua de cristalización, molécula que pierden por desecación á +100°. Si se continúa aplicando el calor, la creatina se funde y acaba por descomponerse. Reacción neutra con los reactivos coloreados.

Es una substancia muy soluble en el agua, sobre todo á la tem-

peratura de la ebullición: muy poco en el alcohol absoluto, aumentando su solubilidad en este vehículo á medida que aumenta su dilución; insoluble en el éter y de sabor ligeramente amargo.

Según Nawrochi y Neubaüer, si se la hierve largo tiempo en solución acuosa, se transforma parcialmente en creatinina; transformación que se produce también mucho más pronto bajo la influencia de los ácidos minerales, y aun de una solución de cloruro de zinc; siendo probable que, en este último caso, la acción de este reactivo sea debida al ácido clorhídrico que casi siempre contiene en libertad.

Hervida con agua de barita, según lo observó Liebig, se descompone, dando sarcosina y urea, para lo cual fija los elementos de una molécula de agua:

$$C^4H^9N^3O^2 + H^2O = \underbrace{CH^4N^2O}_{\text{Urea.}} + \underbrace{C^3H^7NO^2}_{\text{Sarcosina.}}$$

además se produce también en este caso, según Neubaüer, una corta cantidad de metilhidantoina $C^4H^6N^2O^2$.

Por la acción de la cal sodada, en caliente, produce metilamina y amoníaco; transformación que tambien determina, en las mismas condiciones, el ácido nítrico.

El hipobromito de sosa la descompone totalmente, desprendiendo el nitrógeno en estado de libertad. (Magnier de la Source.)

El cloruro mercúrico forma, en las soluciones de creatina, un precipitado blanco, cristalino, resultante de su unión con el óxido mercúrico.

Con los cloruros de zinc y de cadmio forma cloruros dobles, cristalizables, sobre todo en las soluciones concentradas.

Con el óxido mercúrico y con el bióxido de plomo reacciona, formándose metilguanidina, en virtud de la siguiente reacción:

$$2\,C^4H^9N^3O^2 + O^5 = \underbrace{(C^2H^7N^3)^2C^2H^2O^4}_{\text{Oxalato de metilguanidina.}} + 2\,CO^2 + H^2O.$$

Se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato que cristaliza en hermosos prismas, no delicuescentes.

No reduce el ferricianuro de potasio.

No precipita con el reactivo de Bouchardat. (Solución de iodo en ioduro de potasio.)

Constitución.—Nada hemos de añadir sobre lo ya expuesto al hablar de las generalidades de este grupo. La fórmula de constitución más admitida hoy para la creatina es

$$NH = C \begin{cases} NH^2 \\ N(CH^3)-CH^2-CO\text{-}OH, \end{cases}$$

que indica de un modo claro y preciso la basicidad de la creatina, considerada como el ácido metilguanidinacético, y su capacidad de saturación para los ácidos, como base débil que también es.

Creatinina.

$C^4H^7N^3O.$

Metilglicolilguanidina.

Base descubierta por Liebig en 1848 entre los productos de la acción de los ácidos minerales sobre la creatina; Pettenkoffer la ha hallado en la orina humana; Liebig y Voit en la del perro; Fremy y Valenciennes en los músculos de los crustáceos, acompañando á la creatina, y posteriormente se la ha encontrado también en el caldo de carne.

Obtención.—Pettenkoffer extrae la creatinina de la orina humana por el siguiente procedimiento, que ha modificado ligeramente Neubaüer.

Se alcalinizan por medio de una lechada de cal 300 cc. de orina; se añade cloruro cálcico; se filtra pasadas veinticuatro horas; se evapora el líquido hasta sequedad en baño de maría; se añaden después 30 ó 40 cc. de alcohol, que no tardan en producir un depósito que se separa por filtración; se concentran los líquidos alcohólicos y se añade solución también alcohólica de cloruro zíncico, que forma el clorozincato $(C^4H^7N^3O)^2ZnCl^2$, sal bien conocida, de la cual se separa fácilmente la creatinina pura por medio del óxido de plomo. La orina emitida normalmente en las veinticuatro horas contiene una cantidad de esta base que oscila, según Hoffmann, entre $0^{gr},52$ y $0^{gr},81$ de la misma base.

Puede obtenerse además la creatinina evaporando en baño de maría la creatina con ácido clorhídrico concentrado hasta que se desprende todo el exceso de éste, y también vertiendo sobre una

parte de creatina cien partes de ácido sulfúrico, de tal modo diluído, que contenga 2,7 partes de ácido monohidratado para el volumen total (100) que se ha de emplear.

En el primer caso, es decir, en el de emplear el ácido clorhídrico, se hace hervir su solución con el hidrato de plomo, reciente y bien lavado, hasta que el líquido resulte neutro, ó, cuando más, ligeramente alcalino; se añade entonces triple cantidad de hidrato de la antes empleada; se mantiene la ebullición y se suspende cuando la masa toma un color amarillento y aparece pastosa, en cuyo caso la descomposición es completa; se filtra, lava el residuo y se descolora el líquido por el carbón animal: la solución que resulta de todos estos tratamientos, contiene la creatinina pura y exenta por completo de cloro.

Caracteres. — Base sólida; cristalizable en prismas romboidales oblicuos, según Kopp; muy soluble en agua fría, y mejor en caliente; poco en el alcohol. Su solución acuosa devuelve el color azul al tornasol enrojecido. Tiene un sabor cáustico que recuerda el del amoníaco, á cuya base desaloja de sus combinaciones.

Su clorhidrato cristaliza en tablas transparentes, de reacción ácida, y esta sal se combina con el cloruro platínico, dando un cloroplatinato cristalizable en prismas rojos, muy solubles en agua y poco en alcohol, de la fórmula $(C^4H^7N^3O,HCl)^2PtCl^4$, que contienen 30,87 de platino y 13,16 de nitrógeno por 100.

Se combina con el nitrato de plata, formando una sal blanca, en agujas cristalinas, solubles en el agua.

Con el cloruro mercúrico precipita, y el compuesto formado, que al principio parece grumoso, se vuelve poco á poco cristalino.

En los cloruros de zinc y cadmio forma combinaciones cristalinas, descubiertas y estudiadas por Pettenkoffer, que son características de esta base. El clorozincato $(C^4H^7N^3O)^2ZnCl^2$ es poco soluble en el agua fría, insoluble totalmente en el alcohol.

Con el nitrato mercúrico, sobre todo en presencia de una corta porción de carbonato sódico, da un precipitado denso, cristalino, de la fórmula $(C^4H^7N^3O)^2(NO^3)^2Hg$.

Su solución acuosa fría, saturada por la sosa y adicionada después de tartrato sódico-potásico y un poco de sulfato cúprico, deja sedimentar un polvo blanco, constituído por cristalitos aglutinados,

que es característico de esta base, y que se produce aun en las soluciones al milésimo.

No reduce el ferricianuro de potasio, ni precipita con el reactivo de Bouchardat.

Oxidada por el permanganato de potasa, se transforma, según Dessaignes, en metilguanidina y ácido carbónico.

$$NH=C\left\langle\begin{matrix} NH\text{——}CO \\ \quad\quad\quad | \\ N(CH^3)\text{—}CH^2 \end{matrix}\right. + O^3 = NH=C\left\langle\begin{matrix} NH^2 \\ \\ NH\text{—}CH^3 \end{matrix}\right. + 2CO^2.$$

Fijando una molécula de agua, se convierte en creatina.

$$C^4H^7N^3O + H^2O = C^4H^9N^3O^2.$$

Prolongando la acción que sobre ella ejerce el agua á $+100^\circ$, en presencia de los álcalis, pierde amoníaco y se transforma en metilhidantoina ó glicolilmonoureida metilada:

$$NH=C\left\langle\begin{matrix} NH\text{——}CO \\ \quad\quad\quad | \\ N(CH^3)\text{—}CH^2 \end{matrix}\right. + H^2O = NH^3 + O=C\left\langle\begin{matrix} NH\text{——}CO \\ \quad\quad\quad | \\ N(CH^3)\text{—}CH^2. \end{matrix}\right.$$

La facilidad con que la creatinina produce metilhidantoina y urea hace presumir que acaso desempeñe un papel intermedio sí, pero seguramente importante, en la producción fisiológica de este último cuerpo, á expensas de las materias proteicas.

Finalmente, y ésta es la reacción más característica de la creatinina: si se añaden á una solución de esta base algunas gotas de otra muy diluída de un nitroprusiato alcalino, y después una corta cantidad de otra, también poco concentrada, de sosa, se produce una coloración rojo de rubí, que pasa pronto al amarillo; si entonces se acidula el líquido con ácido acético, y se calienta suavemente, la mezcla se vuelve primero verde, y por fin azul. Esta reacción es debida á Weyl, con cuyo nombre se conoce.

Hasta hace poco se consideraba que la creatinina, sea cual fuere su procedencia, era siempre la misma base. Muy recientemente Stillingfleet Johnson ha afirmado lo contrario, asegurando que la creatinina eflorescente, extraída de la orina, que tiene la composición $C^4H^7N^3O + 2H^2O$, puede dar dos modificaciones isómeras: una la *α-creatinina tabuliforme*, soluble en 362 partes de alcohol ab-

soluto á $+17^{0}$ (mientras que la creatinina procedente de la creatina de la carne se disuelve en 104 partes del mismo líquido), y otra la β-*creatinina tabuliforme.*

Por otra parte, y según este mismo autor, la creatinina producida por la creatina de la carne muscular, que acabamos de citar, tiene diferente poder reductor que la creatinina que se extrae directamente de la carne. Resulta, por lo tanto, ser cuatro las creatininas isómeras que pueden admitirse, aunque no conozcamos más datos en apoyo de esta suposición que las observaciones que acabamos de citar del distinguido químico inglés (1).

Constitución. — Podemos darnos cuenta fácilmente de la constitución de esta base, estudiando las reacciones que permiten obtenerla á partir de sus elementos. Sabidos son los procedimientos por los cuales se han llegado á preparar sintéticamente la glicocola ó ácido aminacético y la cianamida: ahora bien, si se hacen reaccionar estos cuerpos entre sí, se produce la reacción siguiente:

$$\underbrace{C\begin{cases} //\ N-H \\ \backslash\ N-H \end{cases}}_{\text{Cianamida.}} + \underbrace{\begin{matrix} CH^2-NH^2 \\ | \\ CO-OH \end{matrix}}_{\text{Acido aminacético.}} = NH{=}C\begin{cases} NH^2 \\ NH-CH^2-COOH. \end{cases}$$

Este último cuerpo, resultante de la integración de los elementos que constituyen el primer término de la ecuación, difiere por CH^2 de menos de la creatina, que es, por lo tanto, su homólogo superior. Si sustituímos en la reacción anterior el ácido aminacético ó glicocola ordinaria por la glicocola metilada, cuya fórmula es:

$$\begin{matrix} C=H^2-NH(CH^3) \\ | \\ CO-OH, \end{matrix}$$

deberá obtenerse la creatina ordinaria, en vez del cuerpo que antes formulamos. Esto precisamente es lo que ha realizado Wolhardt, en virtud de la ecuación siguiente:

$$C\begin{cases} //\ NH \\ \backslash\ NH \end{cases} + \begin{matrix} CH^2-NH(CH^3) \\ | \\ CO-OH \end{matrix} = \underbrace{NH=C\begin{cases} NH^2 \\ N(CH^3)-CH^2-COOH. \end{cases}}_{\text{Creatina.}}$$

(1) *Jahresberichte für Chemie,* 1888, pág. 738.

Si recordamos ahora que la creatina, por la acción del ácido clorhídrico, se convierte en creatinina, perdiendo una molécula de agua, tendremos, para esta última base, la fórmula siguiente:

$$NH = C \begin{cases} NH^2 \\ N(CH^3)—CH^2—CO^2H \end{cases} — H^2O = NH = C \begin{cases} NH——CO \\ \quad\quad\quad\quad\; | \\ N(CH^3)—CH^2 \end{cases}$$

que demuestra que la creatinina no es otra cosa que el anhídrido interno de la guanidina derivada del ácido metilaminacético, ó, lo que es lo mismo, del ácido metilguanidinacético, por otro nombre creatina.

Crusocreatinina

$C^5H^8N^4O$.

Esta base ha sido extraída por Gautier, como ya expusimos al hablar de las generalidades de este grupo, durante sus trabajos sobre la carne del buey.

Se presenta en cristales de color amarillo anaranjado, que afectan la forma de baldosas desgastadas por los bordes, ó ligeramente oblicuas; de sabor apenas amargo, y de reacción débilmente alcalina.

Se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato que cristaliza en agujas reunidas en haces, que se entrecruzan constituyendo una masa no delicuescente: esta sal se une á su vez con el cloruro platínico, dando un cloroplatinato soluble, poco ó nada alterable en caliente, y cristalizado en ramitas formadas por pinceles de prismas muy delgados. También se une con el cloruro de oro, y el cloroaurato, que es poco soluble, se reduce algo en caliente.

Esta base no desaloja ni al óxido mercúrico de su nitrato, ni al de zinc de su acetato; pero, en cambio, precipita en frío las soluciones de alumbre, separando la alúmina, á la que deja en libertad.

En solución, un poco concentrada, es precipitada por el cloruro de zinc, dando un polvo blanco, que se redisuelve en caliente, y precipita por enfriamiento.

El cloruro mercúrico da con la crusocreatinina un precipitado

abundante, coposo, parcialmente soluble en caliente, pero que se disocia un poco á la temperatura de la ebullición. El fosfomolibdato de sodio forma un precipitado amarillo, en cantidad notable, que se disuelve en caliente y se reduce poco á poco.

No reduce el ferricianuro de potasio; no es precipitado de sus soluciones por el ioduro de mercurio y potasio, ni por el ioduro de potasio iodurado. Lo mismo sucede con el acetato de cobre en caliente, lo que la separa del grupo xántico y homólogos, y de la urea, guanidina y demás cuerpos de esta serie; marcando más su diferencia de estos últimos la propiedad que tiene de no formar sales solubles ni con el ácido oxálico ni con el nítrico, como lo hacen éstos.

Constitución.—La crusocreatinina difiere de la creatinina, á la que se asemeja mucho por sus propiedades generales, su alcalinidad y su forma cristalina, por contener de más un grupo divalente $NH = C =$: su fórmula, por lo tanto, siendo la de la creatinina

$$NH = C \begin{cases} NH - CO \\ N(CH^3) - CH^2, \end{cases}$$

está representada por

$$NH = C \begin{cases} NH - CNH - CO \\ N(CH^3) - CH^2, \end{cases}$$

que es la generalmente admitida en el día por todos los químicos.

Xantocreatinina.

$C^5H^{10}N^4O$.

Esta base es la que más abunda en la carne de buey, después de la creatina: ha sido descubierta por Gautier durante el curso de sus trabajos, que ya estudiamos con algún detalle, al ocuparnos de las generalidades del grupo creatínico, sobre la composición de aquella primera materia.

La xantocreatinina es una substancia sólida; cristalizable en pajitas ó láminas delgadas, frágiles, micáceas, constituídas por tablas casi rectangulares, muy parecidas á las de colesterina; de color amarillo de azufre y sabor ligeramente amargo; muy soluble en agua caliente y fría; soluble, en caliente, en el alcohol de 99°,

cuya solución desprende olor de acetamida, olor que, al enfriarse el líquido, se hace semejante al de las materias cadavéricas.

Cuando se calienta en seco esta substancia, emite un olor parecido al de la carne asada; pardea y se carboniza por fin parcialmente, desprendiendo amoníaco y metilamina. Reacción *anfótera*; es decir, que enrojece las tinturas azules vegetales y vuelve su color á las primitivamente enrojecidas.

El ácido clorhídrico forma con la xantocreatinina un clorhidrato que cristaliza en agujas reunidas, á la manera de las barbas enmarañadas de una pluma de ave.

Este clorhidrato se une con el cloruro platínico, constituyendo una sal doble de la fórmula $(C^5H^{10}N^4O.HCl)^2PtCl^4$, muy soluble; cristaliza en prismas prolongados, que reunidos constituyen hacecillos, y que contienen 28,22 de platino y 16,04 de oxígeno por 100.

El cloroaurato de esta base es muy difícil de cristalizar, por su gran solubilidad.

Las soluciones de xantocreatinina precipitan:

Por el *cloruro mercúrico*, en blanco amarillento.

Por el *fosfomolibdato de sodio*, también en blanco.

Por el *cloruro zíncico*, asimismo en blanco amarillento: precipitado soluble en caliente, en cuyo caso sufre una ligera disociación, y cristalizable por enfriamiento en agujas aisladas ó agrupadas en cruces de San Andrés ó en estrellas.

El *nitrato argéntico* precipita las soluciones de xantocreatinina en frío, y el sedimento coposo que se obtiene se disuelve en caliente en el agua, y cristaliza en agujas por enfriamiento.

No precipita ni con los reactivos de Mayer y Bouchardat, ni con el ácido oxálico, ni con el acetato de cobre; caracteres que permiten distinguirla perfectamente de la xantina é hipoxantina, y en general de todas las bases del grupo xántico.

Constitución.—La xantocreatinina se parece mucho por sus propiedades á la creatinina, de la cual no difiere más que por contener de más aquélla el grupo CH^3N: su fórmula, por lo tanto, debe ser:

$$NH = C \begin{cases} NH - CH^3N - C = O. \\ \qquad\qquad\qquad\quad | \\ N(CH^3) \text{———} C = H^2. \end{cases}$$

Acción fisiológica.—Esta base es tóxica á dosis un poco eleva-

das. Produce, inyectada en los animales, abatimiento, somnolencia, una extrema fatiga, vómitos repetidos y deyecciones involuntarias.

Anficreatina.

$C^9H^{19}N^7O^4$.

Ha sido extraída también por Gautier, si bien en muy corta cantidad, de la carne de buey.

Es una base sólida; de color blanco amarillento, cristalizada en prismas brillantes, oblicuos, de caras ligeramente curvas; poco solubles en agua; de sabor nulo ó apenas amargo: calentada, decrepita ligeramente hacia los 100°, y á los 110° se vuelve opaca y blanca, sin cambiar, visiblemente al menos, de forma. Es una base débil.

La potasa, actuando en frío sobre la anficreatina, no desprende amoníaco libre.

Se combina con el ácido clorhídrico, y la sal resultante cristaliza con alguna facilidad y no es delicuescente. El cloroplatinato cristaliza en tablas romboidades; es soluble en el agua é insoluble en el alcohol; contiene 19,89 de platino y 19,79 de nitrógeno por 100.

El cloroaurato que forma con el cloruro áurico es muy soluble, y constituye cristales muy pequeños, que afectan formas diversas, entre las que dominan los exa y los tetraedros.

Disuelto en agua su clorhidrato, no precipita por el cloruro mercúrico, dando en cambio un precipitado amarillo, pulverulento, con el fosfomolibdato de sodio.

No da la reacción de la muréxida con el ácido nítrico ó el agua de cloro y el amoníaco, lo que la distingue bien de las bases del grupo xántico.

No precipita ni en frío ni en caliente por el acetato de cobre.

Para Gautier, esta base, que se aproxima mucho á la creatina por el conjunto de sus propiedades generales y de sus caracteres, está formada por la unión de una molécula de la citada creatina y otra del compuesto $C^5H^{10}N^4O^2$, que difiere de aquélla por contener, sobre los elementos que la constituyen, el grupo CNH: es decir, que, en último extremo, la anficreatina está formada por la unión de dos moléculas de creatina, más los elementos del ácido cianhídrico: su

fórmula de constitución puede representarse, por lo tanto, por el esquema siguiente:

$$
\begin{array}{l}
HN{=}C\begin{cases} N(CH^3)-CH^2-CO^2H \\ N{=}H^2 \end{cases} \\
HN{=}C\begin{cases} \quad | \\ N{=}H^2 \end{cases} \\
HN{=}C\begin{cases} \\ N(CH^3)-CH^2-CO^2H. \end{cases}
\end{array}
$$

Base $C^{11}H^{24}N^{10}O^5$.

Ha sido extraído por Gautier, como ya lo hemos consignado en otro lugar, de las aguas madres de la xantocreatinina.

Se presenta cristalizada en tablas rectangulares, incoloras ó amarillentas, insípidas y de reacción anfótera.

Forma diversas sales. entre las cuales la más interesante es el cloroplatinato soluble bien cristalizado de la fórmula

$$(C^{11}H^{24}N^{10}O^5HCl)^2PtCl^4,$$

y que contiene 16,92 de platiuo y 24,05 de nitrógeno por 100.

Calentada esta base, en tubos cerrados á +180 - 200°, desprende amoníaco y ácido carbónico, y origina una nueva base cristalina cuyo estudio aun no está hecho.

Base $C^{12}H^{25}N^{11}O^5$.

El mismo Gautier ha separado esta base de las aguas madres de las que extrajo la crusocreatinina, por el procedimiento que expusimos al empezar la historia de las bases creatínicas.

Es una substancia que cristaliza en tablas rectangulares, sedosas y frágiles, y que se une con los ácidos, dando sales bien cristalizadas; su cloroplatinato, que puede formularse $(C^{12}H^{25}N^{11}O^5,HCl)^2PtCl^4$, contiene, en 100 partes, 16,17 de platino y 25,28 de nitrógeno. Es una base débil, poco estudiada todavía, y que difiere tan sólo de la anterior por los elementos del ácido cianhídrico que ésta contiene de más.

GRUPO 2.º

Álcalis derivados de los alcoholes monoatómicos no saturados.

En el día no conocemos base alguna que pueda hallar colocación en este grupo; se entiende, de las que forman el objeto del presente trabajo.

GRUPO 3.º

Álcalis de función simple, derivados de los alcoholes poliatómicos.

Las bases de este grupo se forman de igual manera que las procedentes de los alcoholes monoatómicos de que ya nos hemos ocupado en otro lugar, haciéndose del mismo modo y con iguales reglas su distribución en familias. La única diferencia estriba en que en aquéllas la sustitución del hidrógeno por los radicales alcohólicos monoatómicos se hacía en una molécula de amoníaco ó de hidrato de amonio, según los casos, y en éstas se hace, cuando menos, en dos moléculas de estos últimos cuerpos, pudiendo llegar á ser en tres, cuatro y á veces más, según la atomicidad que caracterice el radical alcohólico.

I

DIAMINAS.

Bases producidas por la sustitución de dos, cuatro ó seis átomos H, en dos moléculas de amoníaco, por una, dos ó tres moléculas de un radical alcohólico diatómico.

Empezamos el estudio de las bases comprendidas en esta familia por la

ETILENO-DIAMINA.

$C^2H^8N^2$.

Esta base fué descubierta en 1853 por Cloëz, y posteriormente estudiada de un modo completo por Hoffmann. Brieger la ha encontrado en las aguas madres de la extracción de la neuridina, empleando como primera materia los pescados en putrefacción.

Faisley obtiene este compuesto aplicando el método general de Mendius, por la acción hidrogenante de una mezcla de estaño y ácido clorhídrico sobre el cianógeno:

$$C^2N^2 + 8H = C^2H^8N^2.$$

Cloëz hace actuar, con este objeto, el cloruro de etileno sobre el amoníaco alcohólico durante ocho á diez horas y á una temperatura de $+110^o$: transcurrido ese tiempo, se separa por filtración el cloruro amónico formado, y se calienta el líquido para desalojar el resto del amoníaco y del cloruro que no ha reaccionado. Como residuo de esta evaporación se obtienen cristales pequeños de clorhidrato de la base buscada, $C^2H^8N^2, 2HCl$, que se purifican por nueva cristalización en el agua. De esta sal se obtiene con facilidad la base libre.

Esta se presenta bajo la forma de un líquido alcalino, incoloro, de olor especial característico; muy soluble en agua, de la cual retiene una porción (una molécula por otra de base), que no llega á separarse más que por destilación sobre el sodio; que hierve á $+116^o,5$, y que por enfriamiento, en una mezcla frigorífica, da cristales que se liquidan de nuevo á $+7^o$. Su vapor tiene una densidad igual á 1,42; densidad que corresponde á 4 volúmenes.

El hidrato $C^2H^8N^2 + H^2O$ hierve á $+117^o$—118^o, y sus cristales se liquidan á $+9^o$—10^o.

Esta base se combina con el ácido clorhídrico formando un clorhidrato, cuya fórmula hemos consignado anteriormente, que se presenta en cristales aciculares, que pueden alcanzar, si se opera en regular cantidad, hasta 12 ó 15 centímetros de longitud, incoloros, brillantes, muy solubles en agua é insolubles en alcohol absoluto. Disuelto en agua, precipita en blanco con el ácido fosfomolíbdico; en blanco amarillento, siendo el precipitado soluble en un exceso del reactivo, con el ácido fosfoantimónico; y en rojo, precipitado que se vuelve cristalino, con el ioduro doble de bismuto y potasio.

Este clorhidrato se combina con el cloruro platínico, y la sal doble resultante, que corresponde á la fórmula $C^2H^8N^2, 2HCl, PtCl^4$, según Brieger, cristaliza en láminas amarillas, que contienen 41,73 de platino y 5,93 de nitrógeno para cada 100 partes, y que son difícilmente solubles en el agua. (Griess-Martín.)

Con el ácido sulfúrico forma un sulfato cristalizable, cuyos cris-

tales ofrecen la particularidad, observada primeramente por Groth-von Lang, de presentar la polarización rotatoria desviando el plano de luz unos á la derecha y otros á la izquierda, y siendo inactivas las soluciones.

El sulfocianato de esta base cristaliza en gruesos prismas, solubles en el agua y el alcohol, y fusibles á +145°, según Guareschi y Hoffmann; el sulfocianoplatinato, estudiado por el primero de estos dos autores, forma láminas exagonales, muy bien caracterizadas, que, cuando se calientan, empiezan á obscurecer de color á +140°—150°, terminando por fundirse, descomponiéndose á +170—180°.

Esta base, cuya constitución es perfectamente conocida, puede representarse por la fórmula

$$C^2H^4 = N^2 \equiv H^4,$$

ó bien, lo que es casi igual:

$$\begin{array}{c} H^2 = N - C = H^2. \\ | \\ H^2 = N - C = H^2. \end{array}$$

Brieger, que primeramente admitió que la base por él retirada de los pescados era enteramente idéntica con la etileno-diamina sintética, parece que después ha manifestado que el alcaloide putrefactivo, para él al menos, es más bien una base etilídica, que debe acaso sus propiedades tóxicas á la relación especial que guarden los dos grupos amidados con el hidrocarburo fundamental que la constituye; opinión que todavía no está bastante motivada.

Acción fisiológica.—Estudiada perfectamente por Brieger, resulta ser venenosa, siendo los síntomas dominantes los siguientes: hipersecreción de las mucosas de la nariz, boca y ojos, que se suspende pronto: dilatación de las pupilas, exoftalmía, disnea violenta y paresia cardiaca: la muerte sobreviene, quedando el corazón *en diástole*, dentro de un plazo de tiempo que varía de diez y ocho á veinticuatro horas, y á veces más, según la cantidad de base que se haya inyectado.

Propileno-diamina.

$C^3H^{10}N^2$.

Base descubierta en 1887 por Brieger en los cultivos del bacilo del cólera, y poco estudiada todavía. Con el cloruro de oro y con el de platino da un cloroaurato y un cloroplatinato muy poco solubles: con el ácido pícrico forma un picrato parecido al de creatinina, fusible á +198°.

Nada se sabe de cierto acerca de su constitución química; aunque se supone que su fórmula debe ser la siguiente:

$$(C^3H^6) = N^2 \equiv H^4, \text{ ó bien}$$

$$CH^2 \begin{cases} CH^2 — NH^2 \\ CH^2 — NH^2, \end{cases}$$

correspondiente á la de una diamina con una molécula del radical bivalente C^3H^6.

Putrescina.

$C^4H^{12}N^2$

(Tetrametileno-diamina.)

Ha sido hallada por Brieger, juntamente con la cadaverina, en las vísceras en putrefacción: se encuentra también y se la ha separado de la salmuera de los arenques, en los cultivos del bacilo del cólera, en la putrefacción de la carne de los mamíferos, caballos sobre todo, al mismo tiempo que la neuridina, y en los productos de la descomposición pútrida de la gelatina. En los cadáveres aparece hacia el cuarto día de iniciarse la putrefacción, y sigue en aumento hasta los quince ó veinte días. Roos asegura haberla extraído de las heces fecales de un enfermo afecto de un ataque de colerina; Brieger en la orina de un cistinúrico con catarro vesical, en unión de la cadaverina y la saprina, y Udranszky y Baumann en un caso de análoga enfermedad.

Formación.—Aparte de los casos, que podríamos llamar naturales, en que esta base toma origen, puede obtenerse la tetrameti-

leno-diamina, con la cual ha sido identificada la putrescina, como más adelante veremos, por el procedimiento de Ciamician y Zanetti (1), que consiste en transformar el pirrol en esta base, convirtiéndole primero en pirrol-hidroxilamina $C^4H^8N^2O^2$, base en cristales blancos, fusibles á +173°, y reduciendo después su clorhidrato, en solución alcohólica, por el sodio, que determina la separación del oxígeno y la formación del clorhidrato de tetrametileno-diamina.

$$\underbrace{C^4H^8N^2O^2(HCl)^2}_{\text{Clorhidrato de pirrol-hidroxilamina.}} + 8H = \underbrace{C^4H^{12}N^2(HCl)^2}_{\text{Clorhidrato de tetrametileno-diamina.}} + 2H^2O.$$

Udranszky y Baumann, que separaron la putrescina de las orinas de un cistinúrico, y que sabían la demostración, hecha por Ladenburg, de la identidad que existe entre la cadaverina y la pentametileno-diamina, trataron de examinar si análoga identidad existiría entre la putrescina y la tetrametileno-diamina.

Para esto, disolvieron las dos bases en agua; agitaron la solución con una mezcla de sosa y cloruro de benzoilo y obtuvieron así el mismo derivado dibenzoilado, el cual, una vez recristalizado, se funde á +175°, sublimándose sin alteración.

Ladenburg, por su parte, ha obtenido la tetrametileno-diamina reduciendo por el sodio el cianuro de etileno disuelto en alcohol; su base y la de Ciamician y Zanetti dan sales que tienen idénticos caracteres cristalográficos.

Caracteres.—La putrescina libre es un líquido un poco oleoso, incoloro, límpido, de olor particular espermático, que recuerda el de la piperidina; hierve á +135° según Brieger; á +156—158° según Udranszky y Baumann, haciéndolo la tetrametileno-diamina sintética á +158—159°; colocado en una mezcla frigorífica, se cuaja en masa cristalina que se funde á +24°, fijando Ladenburg la temperatura de +23—24° para la fusión de la base sintética por él obtenida. Es arrastrada en la destilación por el vapor de agua; no se descompone destilada con potasa, y absorbe con rapidez el ácido carbónico del aire.

En solución acuosa da las siguientes reacciones:

Ácido fosfotúngstico: precipitado blanco, soluble en un exceso de reactivo.

---

(1) *Annali di Chimica e di Farmacologia,* t. XII, pág. 121, 1890.

Ácido fosfomolíbdico: precipitado amarillo.

Ácido pícrico: precipitado cristalino, en agujas de color amarillo.

Ácido tánico: Precipitado blanco sucio.

Ioduros de mercurio y potasio, cadmio y potasio y *bismuto y potasio:* precipitado en gotitas oleosas que se transforman en cristales paulatinamente.

Con el ácido clorhídrico forma un clorhidrato no delicuescente de la fórmula $C^4H^{12}N^2(HCl)^2$, que cristaliza en agujas largas, incoloras, transparentes, muy solubles en el agua, difícilmente solubles en el alcohol diluído é insolubles en el absoluto, lo que permite separarlo fácilmente del clorhidrato de cadaverina, siendo éste el método que recomienda Brieger con este objeto.

Disuelta en agua esta sal, presenta las siguientes reacciones:

Ácido fosfotúngstico: precipitado blanco.

Ácido fosfomolíbdico: íd. amarillo.

Ácido pícrico: íd. cristalino en agujas largas, bien formadas, difícilmente solubles y descomponibles á $+250^\circ$.

Ioduro doble de mercurio y potasio: precipitado amorfo al principio, y que después se transforma rápidamente en agujas cristalinas.

El clorhidrato de putrescina se une con el cloruro platínico y forma un cloroplatinato de la fórmula $C^4H^{12}N^2(HCl)^2PtCl^4$, que cristaliza en tablas exagonales, imbricadas, con reflejos plateados, difícilmente solubles en agua fría, mucho en la caliente y que contiene 39,40 de platino y 5,60 de nitrógeno por 100 (39,52 y 5,58 respectivamente según Brieger).

Con el cloruro áurico forma un cloroaurato $(C^4H^{12}N^2(HCl)^2 2 AuCl^3 + 2H^2O)$ cristalizado en laminillas, muy poco solubles en agua fría, y que no pierde más que por una desecación prolongada á $+110^\circ$ las dos moléculas de agua de cristalización que retiene.

La putrescina no reduce el ferricianuro de potasio.

Esta base origina, según Brieger, en circunstancias especiales, una tetrametilputrescina de la fórmula

$$C^4H^8(CH^3)^4N^2$$

por sustitución de los cuatro átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno, que conserva, por cuatro moléculas del radical metilo, y que

es sumamente venenosa; al contrario de lo que sucede con la putrescina misma.

Constitución.—En el día, y de acuerdo con los trabajos antes citados de Ladenburg, Udranszky y Baumann, se considera por todos los químicos á la putrescina como la tetrametileno-diamina, siendo su fórmula de constitución:

$$\begin{array}{ccccccc} & & & H^2 & & & \\ & & & \| & & & \\ H^2 = & C & - & N & - & C & = H^2 \\ & | & & & & | & \\ H^2 = & C & - & N & - & C & = H^2 \\ & & & \| & & & \\ & & & H^2 & & & \end{array} \quad \text{ó bien} \quad \begin{array}{l} CH^2 - CH^2 - NH^2 \\ | \\ CH^2 - CH^2 - NH^2. \end{array}$$

Hugonnencq indica, sin embargo, que dando el clorhidrato de putrescina, como da con el nitrato de potasa, un derivado dinitrosado, acaso pudiera considerársela como una etileno-dimetildiamina de la fórmula

$$C^2H^4 \left\langle \begin{array}{l} NH - CH^3 \\ NH - CH^3. \end{array} \right.$$

Esta suposición no está confirmada todavía.

Acción fisiológica.—En estado de pureza, la putrescina no es tóxica, según resulta de las experiencias de cuantos han estudiado con detenimiento esta cuestión.

NEURIDINA.

$C^5H^{14}N^2$.

Brieger descubrió en 1884 esta base en las vísceras de los cadáveres humanos, siendo la más extendida y la que en mayor cantidad se encuentra. Hace su aparición al tercer día de iniciarse la putrefacción, y desaparece hacia el catorce ó diez y seis. Posteriormente ha sido hallada en la carne de caballo y vaca; en la de los peces; en la gelatina y el queso podrido; en el cerebro; en los productos de la putrefacción de la albúmina del huevo, y por Ehrenberg, en 1887, en los embutidos venenosos.

Para aislarla empleó Brieger su procedimiento general, que hemos expuesto ya en su lugar correspondiente.

Caracteres.—La base libre es muy difícil de obtener; cuando

se descompone el clorhidrato se obtiene una masa gelatinosa, sumamente alterable, que no cristaliza ni aun en el vacío; de un olor repugnante que se parece algo al del esperma; insoluble en el éter y alcohol absolutos; muy difícilmente en el alcohol amílico, y soluble en agua; su solución acuosa precipita en blanco por el cloruro mercúrico y por los acetatos básico y neutro de plomo.

Combinada con el ácido clorhídrico forma un clorhidrato $C^5H^{14}N^2.2HCl$, que cristaliza, de su solución alcohólica, en agujas largas, muy solubles en agua é insolubles en el alcohol, éter, cloroformo, éter del petróleo, benzol y alcohol amílico; debiendo consignar, como lo ha hecho notar Brieger, que, cuando se encuentra impurificada esta sal por otras substancias, se disuelve algo en los citados disolventes.

La solución acuosa de este clorhidrato se conduce de la manera siguiente con los reactivos:

Ácido fosfotúngstico: precipitado blanco, amorfo, soluble en un exceso de precipitante.

Ácido fosfomolíbdico: precipitado blanco cristalino.

Ácido fosfoantimónico: precipitado blanco coaguloso.

Ácido pícrico: precipitado que se forma con lentitud, y que después se cambia, con mucha mayor rapidez, en hermosas agujas amarillas.

Cloruro de oro: precipitado cristalino.

Ioduro doble de bismuto y potasio: precipitado amorfo de color rojo.

Los demás reactivos generalmente empleados para caracterizar los alcaloides; el ioduro doble de mercurio y potasio, el ioduro de potasio iodado y los ácidos tánico y iodhídrico, no dan reacción positiva alguna. No se colorea por el reactivo de Frœhde, ni reduce el ferricianuro de potasio.

El cloroplatinato de neuridina $C^5H^{14}N^22HCl,PtCl^4$ es una sal que cristaliza en hermosas agujas aplastadas y solubles en el agua, de cuya solución se separa por la adición de alcohol: contiene 38,32 de platino y 5,44 de nitrógeno por 100.

El cloroaurato de esta base $C^5H^{14}N^22HCl.2AuCl^3$ es muy poco soluble en el agua fría: cristaliza por enfriamiento de su solución acuosa saturada en caliente, en agujas cortas, de color amarillo claro, que se reunen en forma de copos. (Boecklisch.)

Con el ácido pícrico forma un picrato que cristaliza en agujas agrupadas á modo de plumas de ave: esta sal es casi insoluble en agua fría, muy poco en la caliente, y un poco menos difícilmente en el alcohol. Calentada, no experimenta alteración apreciable hasta los $+230^{\circ}$, á cuya temperatura empieza á obscurecer, emitiendo vapores amarillos: á $+250^{\circ}$ se carboniza por completo.

Para separar la neuridina de la colina, con la que de ordinario se encuentra mezclada, se recurre precisamente al picrato de ambas bases, fundándose esta separación en los caracteres que acabamos de asignar al de neuridina, y en que el de colina es mucho más soluble y no se separa más que por concentración de su disolución.

Puede también, si así se desea, recurrirse á la formación del cloroaurato de las dos bases, puesto que el de neuridina es mucho menos soluble en el agua que el de colina.

Constitución. — Según Guareschi, es probable que la neuridina no sea una verdadera diamina primaria, porque no da la reacción del isonitrilo, característica de estas bases, y además porque, por la acción de la sosa, se descompone en di y trimetilamina. (Hugonnencq.) Parece, sin embargo, conveniente la fórmula de la amileno-diamina

$$\begin{array}{l} C^5H^{10}=N=H^2 \\ | \\ N=H^2. \end{array}$$

Acción fisiológica. —La neuridina en estado de pureza es perfectamente inofensiva. (Brieger.)

Cadaverina.

$$C^5H^{14}N^2.$$

Ha sido descubierta por Brieger en los productos de la putrefacción de los órganos humanos (pulmón, bazo, hígado, etc.); por Boecklisch en la carne de los pescados putrefactos, y posteriormente en la carne del caballo y del bacalao; en las almejas; en la albúmina del huevo y de la sangre en descomposición; en los pulpos podridos (Œchsner de Conninck); en el infuso del páncreas (Werigs); en las heces de un enfermo atacado de una fiebre perniciosa adquirida en Batavia y acompañada de diarrea sanguinolenta, por

Roos; en los cultivos del *Vibrio proteus*, de Finkler y Prior, cuando se reproduce sobre la carne picada; en gran cantidad en los cultivos del bacilo del cólera, á las veinticuatro horas de iniciados, sobre los medios nutritivos más variados (caldo de buey, suero de la sangre, leche, albúmina del huevo, substancia cerebral, jugo intestinal, etc.), y en la orina y heces de los cistinúricos acompañando á la putrescina (Udranszky y Baumann), que aseguran que las heces fecales de veinticuatro horas contienen hasta 0,5 gramos de las dos bases que en estado normal faltan en absoluto).

En la putrefacción de los órganos del hombre aparece hacia el tercer día, cuando se verifica al aire libre, al mismo tiempo que la neuridina y la putrescina y en el momento en que empieza la destrucción de la colina, aumentando su proporción á medida que la descomposición avanza.

Preparación.— Varios son los procedimientos que pueden seguirse para aislar esta base. Entre ellos citaremos:

1.° El de Brieger, que la separa de los productos de la putrefacción por el método que de ordinario emplea, y que en otro lugar hemos expuesto.

2.° El de Werigs, que la extrae del páncreas fresco, dejando esta glándula en contacto, durante cuarenta y ocho horas, con cinco veces su peso de agua adicionada de un poco de cloroformo: transcurrido ese tiempo, se filtra el líquido; se calienta para separar la albúmina; se filtra de nuevo y trata por el ácido pícrico en polvo, que forma, pasadas veinticuatro horas, un picrato cristalizado en laminillas romboidales, que corresponde á la composición del picrato de cadaverina.

3.° El de Ladislao de Udranszky y Baumann, que aprovechan para la separación de las diaminas, y principalmente de la cadaverina, en las orinas que las contienen, la insolubilidad casi completa en el agua de los derivados benzoilados de estas bases. Operan del modo siguiente:

Se añade un octavo de su volumen de una solución de sosa al centésimo á la orina de las veinticuatro horas; se agita después con 20 ó 25 cc. de cloruro de benzoilo hasta que desaparece el olor de éste; se forma un precipitado bastante voluminoso, que está compuesto por los fosfatos insolubles y por las combinaciones benzoiladas de las diaminas y de los hidratos de carbono de la orina: este precipitado se re-

coge y se pone en digestión con alcohol: el líquido resultante, que suele ser bastante coloreado, se filtra; concentra hasta reducirlo á un pequeño volumen, y se vierte sobre treinta veces su peso de agua fría: el líquido se pone lechoso y deja depositar, al cabo de algún tiempo, la benzoildiamina, bajo la forma de cristales aciculares: la solución alcohólica de estos cristales, mezclada con veinte veces su volumen de éter, da un precipitado de benzoiltetrametileno-diamina, quedando en disolución la pentametileno-diamina, también en combinación benzoilada, de la que se la separa con facilidad.

4.° El de Ladenburg, por síntesis, tratando por el zinc y el ácido clorhídrico una solución etérea de cianuro de trimetileno, en virtud de la siguiente reacción:

$$CN(CH^2)^3CN + 8H = C^5H^{14}N^2.$$

Se puede también conseguir el mismo resultado introduciendo rápidamente sodio en fragmentos en una solución hirviendo del cianuro de trimetileno en alcohol absoluto. Una vez terminada la reacción, se evapora el alcohol y se destila el residuo en una corriente de agua en vapor (sobrecalentado): se neutraliza el líquido condensado por el ácido clorhídrico: se evapora y se purifica el clorhidrato obtenido por nueva cristalización. La base libre se separa tratando esta sal por la potasa muy concentrada, y agitando la mezcla con éter que, por evaporación espontánea, la abandona en estado de pureza.

Caracteres.—La cadaverina libre es una base líquida, siruposa, incolora, límpida, de olor desagradable espermático, que recuerda el de la piperidina y el de la conicina. Hierve á +175°—180° (115 á 120° según Hugounencq). Su densidad es igual á 0,9174 á 0°. Desprende humos en contacto del aire húmedo, y absorbe rápidamente el ácido carbónico del aire mismo, transformándose en una masa blanca, cristalina, que es el carbonato de cadaverina. Se disuelve fácilmente en el agua y el alcohol, y mucho menos en el éter. Destila sin descomponerse cuando se calienta su cloruro con la sosa ó la cal sodada, y es arrastrada por el vapor de agua en la destilación.

Disuelta en el agua presenta las siguientes reacciones:

Ácido fosfotúngstico: precipitado blanco soluble en un exceso del precipitante.

Ácido fosfomolíbdico: precipitado blanco cristalino, también soluble en un exceso de reactivo.

Ácido fosfoantimónico: precipitado blanco cristalino.

Ácido pícrico: precipitado en agujas cristalinas de color amarillo.

Ácido tánico: precipitado blanco amorfo.

Ioduro doble de mercurio y potasio: precipitado resinoso.

Ioduro doble de bismuto y potasio ó *ioduro de potasio iodurado:* precipitado pardo.

Ioduro de cadmio y potasio: precipitado resinoso, que poco á poco se vuelve granujiento.

Ácido iodhídrico iodado: precipitado cristalino en agujas de color pardo.

Ferricianuro de potasio y cloruro férrico: reducción bien manifiesta.

Se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato $C^5H^{14}N^2,2HCl.$, que cristaliza en prismas aciculares, bien formados, incoloros, delicuescentes, solubles en agua, alcohol y éter alcoholizado, é insolubles en alcohol y éter absolutos. Por la destilación se descompone en amoníaco, ácido clorhídrico y piperidina.

Disuelto en agua presenta las siguientes reacciones:

Ácido fosfomolíbdico: precipitado blanco cristalino.

Ácido fosfotúngstico: precipitado blanco, muy soluble en un exceso de reactivo.

Ácido pícrico: cristales aciculares de color amarillo.

Ioduro doble de bismuto y potasio: agujas cristalinas de color rojo.

Ioduro de potasio y ácido iodhídrico (ambos con exceso de iodo): cristales aciculares de color pardo.

Dicromato de potasio, más *ácido sulfúrico concentrado:* precipitado pardo rojizo, que desaparece poco á poco, quedando el líquido incoloro.

Ferricianuro de potasio y cloruro férrico: reducción lenta.

La cadaverina forma un cloroplatinato de la fórmula

$$C^5H^{14}N^2,2HCl.PtCl^4,$$

que, bien purificado por repetidas cristalizaciones en agua, se presenta en cristales del sistema rómbico, constituídos por prismas

cortos, apuntados, simulando octaedros de color amarillo de cromo, y fuertemente birrefringentes, que han sido estudiados cristalográficamente por Hirchswald, que los ha podido medir, empleando el goniómetro de Wollaston. Esta sal es soluble con bastante dificultad en el agua fría, y contiene 38,32 de platino y 5,44 de nitrógeno por 100 (38,29 y 5,61 respectivamente según Brieger, debiéndose acaso esta diferencia á que este autor atribuye al cloroplatinato de cadaverina la fórmula $C^5H^{16}N^22HCl.PtCl^4$; es decir, que á la base la supone con dos átomos más de hidrógeno de los que realmente tiene).

El cloroaurato de cadaverina. $C^5H^{14}N^22HCl.2AuCl^3$, cristaliza unas veces en cubos, y otras en prismas aciculares largos, muy brillantes, que sobre el ácido sulfúrico, dentro del desecador, se conservan perfectamente, pero que, en contacto del aire, se liquidan fácilmente, resultando opacos. Es sumamente soluble en el agua.

Con el cloruro mercúrico forma la cadaverina dos cloromercuratos, según Ladenburg: uno de la fórmula $C^5H^{14}N^2.2HCl,3HgCl^2$, que se produce cuando se pone en contacto una molécula de clorhidrato de la base con tres precisamente de sal mercúrica; y otro $C^5H^{14}N^2.2HCl.4HgCl^2$, que se forma siempre que se emplea un exceso de cloruro mercúrico: este último, que es el que con más frecuencia se encuentra, cristaliza en agujas largas, incoloras, difícilmente solubles en agua fría, y mucho en el mismo líquido hirviendo, del que se depositan por enfriamiento. Se funden á $+216°$.

La cadaverina forma también un sulfocianoplatinato

$$C^5H^{14}N^2(HCNS)^2Pt(CNS)^4$$

que cristaliza en hermosas agujas largas ó prismas cortos de color amarillo anaranjado: que calentado empieza á pardear á $+160°$ y se convierte totalmente en negro, sin fundirse á $+176°$, y que es soluble en agua caliente y alcohol, é insoluble en éter. (Guareschi.)

Con el ácido oxálico se combina dando lugar á la formación de dos oxalatos: uno neutro, de la fórmula $C^5H^{14}N^2,C^2H^2O^4+2H^2O$, que cristaliza en agujas de su solución en alcohol hirviendo, y que se funde á $+160°$; y otro ácido, que puede formularse $C^5H^{14}N^2,2C^2H^2O^4+H^2O$, y que se deposita de su solución en alcohol diluído, y también

hirviendo, en láminas cuadráticas, fusibles, con descomposición, á +143°. Los dos son insolubles en el alcohol absoluto y en el éter.

El picrato de cadaverina $C^5H^{14}N^2(C^6H^3N^3O^7)^2$ es sumamente característico; cristaliza en agujas finas ó en tablas pequeñas, alargadas, que se funden á +221°, descomponiéndose; es casi insoluble en agua fría. Por medio de esta sal ha podido obtenerse un dimetilderivado de la cadaverina que responde á la fórmula $C^5H^{12}(CH^3)^2N^2$.

Este derivado puede obtenerse también tratando la cadaverina por el ioduro de metilo en presencia del alcohol metílico: se forma un iodhidrato de dimetilcadaverina $C^5H^{12}(CH^3)^2N^2,2HI$, cuyo compuesto, después de hacerle reaccionar con el óxido de plata para separar el iodo, se combina con el cloruro platínico, dando un cloroplatinato de la fórmula $C^5H^{12}(CH^3)^2N^2,2HCl,PtCl^4$, que cristaliza en agujas largas, de un color rojo claro y poco solubles en el agua, que contienen 36,34 de platino por 100.

La cadaverina forma un derivado diacetilado $C^5H^{12}(C^2H^3O)^2N^2$, que se obtiene por la acción del anhídrido acético en caliente sobre la base libre. Se disuelve en el alcohol hirviendo, y por enfriamiento se deposita de esta solución, cristalizado en agujas muy finas, que destilan, casi sin alteración ninguna, hacia los 360°.

Produce también una dibenzoilcadaverina de la fórmula $C^5H^{12}(C^7H^5O)^2N^2$, que ha sido estudiada con detenimiento grande por Udranszky y Baumann. Cristaliza en agujas sedosas ó pajitas alargadas, que se funden á +129°5. Es casi insoluble en agua, disolviéndose en cambio sensiblemente en los líquidos que contienen sal común en disolución. Lo mismo le sucede con el éter; pero si éste contiene otras substancias disueltas, entonces el derivado benzoilado se disuelve también en ese vehículo. Opone una gran resistencia á la acción de los ácidos y de los álcalis; se disuelve fácilmente en el ácido sulfúrico, y se separa de esta solución si se diluye con un exceso de agua el ácido, sin sufrir alteración ninguna. Únicamente se consigue separar la totalidad del ácido benzoico de este compuesto calentándole durante dos días en baño de maría con una mezcla, en partes iguales, de alcohol y ácido clorhídrico concentrado.

La cadaverina reacciona en frío con el éter cianacético, formándose cristales incoloros fusibles á +134°—136° de *dicianacetilcada-*

verina, de la fórmula (según Guareschi, al que se debe el estudio de este compuesto) $C^5H^{12}(C^2H^2O.CN)^2N^2$.

Constitución.—A Ladenburg se debe la demostración de la identidad que existe entre la cadaverina, ó sea la base extraída por Brieger de los órganos humanos en putrefacción, base á la que equivocadamente dió la fórmula $C^5H^{16}N^2$, y la pentametileno-diamina sintética: efectivamente, ambas bases presentan igual punto de ebullición, la misma solubilidad y el mismo olor; las dos dan iguales sales dobles y con los mismos caracteres, y las dos pueden ser transformadas en piperidina. La fórmula de constitución de la cadaverina puede ser representada, por lo tanto, por el esquema siguiente:

$$CH^2 \begin{cases} CH^2—CH^2—NH^2 \\ CH^2—CH^2—NH^2, \end{cases}$$

que la coloca en el grupo de las diaminas primarias.

Diremos, sin embargo, que Guareschi consigna como fórmula de constitución de la cadaverina la siguiente:

$$C^3H^6 \begin{cases} CH^2—NH^2 \\ CH^2—NH^2; \end{cases}$$

en cuyo caso esta base sería una diamina secundaria, la propil-dimetilenodiamina, lo que parece estar de acuerdo con dos hechos consignados por Hugonnencq, que tienen alguna importancia, puesto que tienden á demostrar que realmente este cuerpo no es una base primaria: estos hechos son: la no formación de carbilamina ó isonitrilo cuando se trata la cadaverina por la potasa alcohólica y el cloroformo, y la no producción del olor característico de la esencia de mostaza por la acción simultánea sobre la misma base del sulfuro de carbono y el cloruro mercúrico: reacciones ambas características de las bases primarias.

Es una cuestión que no tenemos autoridad para resolver, pero que consignamos, en nuestro deseo de exponer cuanto en el día se sabe acerca de estos interesantísimos compuestos.

Accion fisiológica.—En el estado de pureza, la cadaverina es una base casi enteramente inofensiva, puesto que para llegar á producir efectos tóxicos, aun en animales pequeños, como los conejos de Indias y los ratones, es preciso emplear, según Behring, dosis muy

elevadas. Udranszky y Baumann han llegado á hacer ingerir á un perro de seis kilogramos de peso diez gramos de acetato de esta base, sin determinar la producción de accidentes notables.

Si se inyecta bajo la piel, provoca la cadaverina fenómenos inflamatorios muy violentos, y hasta extensas necrosis. Operando con todas las reglas de la cirugía antiséptica, el pus formado es completamente estéril. Entra por lo tanto en la categoría, muy limitada todavía, de las substancias piógenas, prescindiendo de toda influencia de carácter microbiano; siendo de notar que las disoluciones de cadaverina al 2,5 por 100 destruyen ya, según Fehleisen y Scheuerlein, los coccus piógenos, transcurrida la primera hora de contacto.

Aunque la cadaverina no ha sido aislada todavía directamente de las deposiciones de los coléricos, sino tan sólo de los medios de cultivo del bacilo de Koch, Brieger refiere, con bastante fundamento sin duda, á las propiedades necróticas de esta base la regresión y destrucción del epitelio intestinal y la eliminación consecutiva de la capa superficial de la mucosa del mismo punto, que se observa en los casos graves de esa enfermedad; siendo de notar el olor espermático especial que caracteriza, y ha sido señalado con frecuencia, á las deposiciones frescas, grumosas, parecidas al agua de arroz de los coléricos, olor que se manifiesta hasta en el aliento de los atacados, y que recuerda perfectamente el propio y peculiar de la cadaverina.

Saprina.

$C^5H^{14}N^2$.

Base descubierta por Brieger en los cadáveres en descomposición, y sumamente parecida á la cadaverina, de la que es isómera.

Aunque no bien estudiado todavía este compuesto, parece que se presenta líquido, con olor débil á piridina; de reacción alcalina marcada, y que destila sin descomponerse en contacto de la sosa: el vapor acuoso la arrastra durante la destilación.

Se distingue de la cadaverina por los siguientes caracteres:

1.° El clorhidrato de saprina está formado por agujas aplastadas, no delicuescentes, en tanto que el de cadaverina se liquida rápidamente en contacto del aire.

2.º La solución acuosa de clorhidrato de saprina no da con el bicromato de potasio y el ácido sulfúrico concentrado la coloración rojo-parda que da el de cadaverina.

3.º El de saprina da un precipitado amorfo con el ioduro doble de bismuto y potasio, en vez de ser cristalino como el que, en iguales circunstancias, da la cadaverina.

4.º El cloroplatinato de saprina cristaliza en agujas apuntadas, que se agrupan paralelamente, y que son muy solubles; el de cadaverina lo hace en prismas cortos, apuntados, que simulan octaedros y que pertenecen al sistema rómbico.

5.º La saprina no forma cloroaurato, en tanto que la cadaverina sí lo hace; resultando una sal cristalizada y fácilmente soluble en el agua.

6.º La saprina libre reduce enérgicamente el ferricianuro de potasio: la cadaverina lo hace con lentitud.

Constitución.—No está demostrado todavía que la saprina sea una verdadera diamina; pero su analogía con la cadaverina, cuya composición tiene, induce á creerlo así.

Acción fisiológica.—En estado de pureza, la saprina no es tóxica, según resulta de las experiencias con ella verificadas.

β. METILTETRAMETILENO-DIAMINA.

$C^5H^{14}N^2$.

Esta base, que incluímos en nuestro trabajo no más que por ser isómera de la cadaverina, ha sido descubierta en 1890 por Oldach, que la representa por la siguiente fórmula de constitución:

$$\begin{array}{l} CH^3-CH-CH^2-NH^2. \\ \quad\quad\;\; | \\ \quad\quad\;\; CH^2-CH^2-NH^2. \end{array}$$

Se diferencia de la cadaverina por su punto de fusión +172—173° en la base de Oldach, +175—178° en la cadaverina, y por algunos caracteres de sus compuestos, que consignamos en el cuadro comparativo de las propiedades de las bases correspondientes á la fórmula $C^5H^{14}N^2$, que incluímos á continuación, tomándolo de la última obra de Guareschi.

Gerontina.

$C^5H^{14}N^2$.

V. Grandis ha encontrado en 1890 esta base en las células hepáticas de los perros de edad avanzada, y la ha estudiado en el laboratorio de los profesores Guareschi y Mosso (1).

La base libre es un líquido denso, muy alcalino, de olor *sui generis*, que presenta todas las reacciones generales de los alcaloides y que se resinifica por una exposición prolongada al aire, y aun, á la larga, en vasos cerrados.

Forma un clorhidrato que cristaliza en prismas pequeños del sistema prismático rectangular; un cloroplatinato en grandes agujas agrupadas formando rosetas, y un cloromercurato en prismas grandes con una sola molécula de cloruro mercúrico.

Según Guareschi y Grandis, esta base parece tener una acción paralizante sobre los centros nerviosos, no actuando ni sobre los nervios ni sobre los músculos.

Para terminar el estudio de las cinco bases que hemos descrito, que responden á la fórmula $C^5H^{14}N^2$, y tomándolo de la *Introduzione allo studio degli Alcaloïdi*, publicada en Turín en 1892, por el profesor Izilio Guareschi, insertamos en este sitio el siguiente:

(1) *Atti della Reale Accademia dei Lincei*, 1890.

CUADRO COMPARATIVO

DE LOS

PRINCIPALES CARACTERES DE LAS BASES DE LA FÓRMULA GENERAL $C^5H^{14}N^2$

	Neuridina	Cadaverina	Saprina	β. metiltetra-metileno-diamina	Gerontina
Base libre	....	Líquido denso, claro, fumante al aire; absorbe el ácido carbónico haciéndose cristalino; olor espermático.	Líquido; destila sin alterarse; ligero olor á piridina.	Líquido; fumante al aire; atrae el ácido carbónico.	Líquido denso, amarillento; se resinifica á la larga; olor desagradable, *sui generis*.
Clorhidrato	Muy soluble en agua; insoluble en alcohol absoluto, éter, cloroformo. Agujas largas parecidas á la urea; se sublima alterándose.	Agujas bien formadas, solubles en agua, éter alcohólico y alcohol, insolubles en éter absoluto; delicuescente.	Agujas planas no delicuescentes.	Jarabe denso que cristaliza difícilmente.	Prismas pequeños, rectangulares ó prismas mayores de base oblicua, muy delicuescentes; solubles en alcohol y éter alcohólico.
Cloroaurato	Poco soluble en agua.	Prismas solubles....	No da sal de oro....	Contiene una molécula de agua de cristalización que pierde á + 100°; anhidro se pierde á + 191°; hidratado á + 115°.	Prismas amarillos muy solubles.

	Neuridina	Cadaverina	Saprina	β. metiltetra-metileno-diamina	Gerontina
Cloroplatinato	Soluble; cristaliza en octaedros.	Difícilmente soluble; se descompone á $+235-236°$.	Cristales acuminados agregados paralelamente. Muy solubles.	Láminas delgadas, poco solubles en frío, solubles en caliente, insolubles en alcohol y éter. Se ennegrece á $+220°$.	Agujas gruesas, fusiformes, agrupadas en roseta, muy solubles en agua, insolubles en alcohol; se descompone á $+215°$.
Cloromercurato	....	Con tres y con cuatro moléculas de cloruro mercúrico.	....	Prismas acuminados, solubles en agua y alcohol, con cinco moléculas de cloruro mercúrico.	Prismas gruesos, rectangulares y cubos: contiene una molécula de cloruro mercúrico y dos de agua de cristalización. Se descompone á $+100°$ Delicuescente.
Sulfocianoplatinato	....	Hermosos cristales prismáticos amarillos.	....	....	Gránulos gruesos y amarillos.
Picrato	Agujas amarillas, que se forman lentamente.	Agujas amarillas, poco solubles. Se funde á $+221°$.	....	Se descompone á $+150-160°$.	Cristales lenticulares, amarillos, muy solubles.

	Neuridina	Cadaverina	Saprina	β. metiltetra-metilend-diamina	Gerontina
Derivado benzóilico....	....	Se funde á $+130^{\circ}$.	....	....	Prismas rectangulares, fusibles á $+175-176^{\circ}$.
Ácido fosfotúngstico....	Precipitado blanco, amorfo, soluble en un exceso.	Precipitado blanco, soluble en un exceso	....	....	Precipitado blanco, granuloso, que cristaliza en prismas rectangulares.
Ácido fosfomolibdico....	Precipitado blanco cristalino.	Precipitado blanco cristalino.	....	....	Precipitado amarillo, que después se vuelve verde y azul; cristales exagonales.
Ioduro de bismuto y potasio..................	Precipitado rojo, amorfo.	Agujas rojas.	Precipitado amorfo.	....	Prismas rojos, terminados por una pirámide.
Ioduro de potasio........	...... Nada	Agujas pardas.	....	....	Precipitado amarillo amorfo.
Ácido iodhidrico iodado..	...... Nada	Agujas pardas.	....	....	....
Ácido pícrico..........	Precipitado lento en formarse, que se transforma después en agujas amarillas.	Agujas amarillas.	....	....	Precipitado amarillo formado por cristales lenticulares geminados.

	Neuridina	Cadaverina	Saprina	β. metiltetra-metileno-diamina	Gerontina
Ácido tánico	Nada	Precipitado blanco amorfo.	....	....	Precipitado blanco amorfo y que pardea con el tiempo.
Cloruro de platino	....	Cristales romboédricos, difícilmente solubles.	Cristales acuminados agregados paralelamente; fácilmente solubles.	....	Agujas gruesas, fusiformes, reunidas en roseta.
Cloruro de oro	Precipitado cristalino.	Agujas bien formadas, fácilmente solubles.	Nada	....	Precipitado amarillo, en agujas muy solubles.
Cloruro mercúrico	Nada	....	....	....	Precipitado lento en formarse, en cubos y prismas.
Reactivo de Fröhde	....	....	....	....	Coloración rosa fugaz.

ADICION [1].

Ferricianuro de potasio y cloruro férrico.	No hay reducción.	Reducción bien marcada, pero lenta.	Reducción rápida y enérgica.	....	....
Ácido fosfoantimónico	Precipitado blanco coaguloso.	Precipitado blanco cristalino.	....	....	....

[1] Del autor de este trabajo.

Tetanina.

$C^{13}H^{30}N^{2}O^{4}$.

(Dihidrato de óxido de diexilmetileno-amonio?)

Es ésta una de las bases extraídas por Brieger de los cultivos, en diversas substancias, del bacilo descubierto por Nicolaïer, y hallado más tarde por Rosenbach en las heridas de los atacados del tétanos traumático.

Varias son las substancias alcalinas obtenidas por Brieger, y que estudiaremos en su lugar respectivo: entre ellas figuran la *tetanina*, la *tetanotoxina*, la *espasmotoxina*, otra que parece ser una diamina, pero cuya fórmula aún no es conocida, y otra que acaso sea un ácido amidado, y que corresponde á la fórmula

$$C^{6}H^{13}NO^{2}.$$

Si los cultivos del bacilo de Nicolaïer se hacen sobre carne ó cerebro de caballo ó buey, parece ser que principalmente se obtienen la tetanina y la tetanotoxina: si el medio nutritivo es la leche, entonces se produce de preferencia la espasmotoxina: según se ve, la naturaleza del medio de cultivo influye mucho en la naturaleza de la base formada, debiendo también tenerse presente que la temperatura más conveniente para la producción de éstas es la de +36—37°, disminuyendo su cantidad á medida que aquélla aumenta.

Verneuil apunta la idea de que el tétanos se desarrolla de preferencia en las personas que tienen roce frecuente con los caballos, idea que parece encontrar apoyo en el hecho, observado por Brieger, que ha demostrado la presencia de la tenanina en varios trozos de carne humana abandonados á la putrefacción en una cuadra.

La tetanina libre es un líquido siruposo, de color amarillento, fuertemente alcalino é inalterable por destilación.

Se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato muy delicuescente, que á su vez se une con el cloruro de platino, resultando un cloroplatinato de la fórmula $C^{13}H^{30}N^{2}O^{4}(HCl)^{2}PtCl^{4}$ que cristaliza en el alcohol de 96° en magníficas agujas de un color amarillo claro, y que se disuelve con dificultad en el agua.

La solución del cloruro de tetanina ofrece las siguientes reacciones (además de las generales de estas bases):

Con el *ácido fosfomolíbdico:* precipitado amarillento, que blanquea por la adición de amoníaco; cuando la sal no está perfectamente purificada, se resinifica el precipitado, y se colorea en azul intenso al añadir el amoníaco.

Con el *ioduro de bismuto y potasio:* precipitado amorfo, que rápidamente se hace cristalino.

Reduce el *ferricianuro de potasio.*

La fórmula de esta base, acerca de cuya constitución no existen trabajos especiales, corresponde á la de un *dihidrato de óxido de diexilmetileno-amonio,* pudiendo representarse del modo siguiente:

$$\begin{array}{l}(C^6H^{13}) - N - CH^2 - O - OH \\ \qquad\qquad\;\; | \\ (C^6H^{13}) - N - O - OH.\end{array}$$

Acción fisiológica.—Esta base es sumamente tóxica; en los animales produce síntomas análogos á los del tétanos en el hombre, que consisten en convulsiones clónicas y tónicas de gran intensidad, que terminan por la muerte. Dos períodos pueden distinguirse en la intoxicación que la tetanina produce; en el primero, el animal, que al principio parece abatido y soñoliento, es presa de repente de una gran agitación; se contrae con energía el diafragma, y la respiración es más frecuente; en el segundo invaden el cuadro sintomatológico, dominándole por completo, las convulsiones tónicas por lo general, raras veces clónicas, sobreviniendo la muerte en medio de un ataque convulsivo enérgico.

II

Tetraminas.

Escombrina.

$C^{17}H^{38}N^4$.

Ha sido hallada por Gautier y Etard en las aguas madres, de las que habían separado ya el cloroplatinato de hidrocolidina, durante sus trabajos sobre la putrefacción de la carne de los pescados.

Por concentración de esas aguas madres se deposita un cloroplatinato cristalizado en agujas amarillas ó de color de carne que, á la temperatura de +100°, se descomponen lentamente, desprendiendo un olor agradable á jeringuilla. Analizado ese cloroplatinato, ha dado las cifras siguientes, que permiten asignarle la fórmula $C^{17}H^{36}N^{4}(HCl)^{2}PtCl^{4}$.

	I	II	III	Calculado para $C^{17}H^{36}N^{4}(HCO^{2}PtCl)^{4}$.
Carbono...............	28,73	»	»	28,81
Hidrógeno.............	5,81	»	»	5,70
Nitrógeno..............	»	7,19	»	7,91
Platino................	»	»	27,93	27,55
Cloro..................	»	»	30,50	30,08

Ningún dato más hemos hallado que amplíe la historia de la escombrina. Con respecto á su constitución, diremos tan sólo que su fórmula parece responder á una diamina derivada del carburo divalente $C^{17}H^{34}$.

4.° GRUPO

Álcalis de función mixta.

De dos maneras puede explicarse la formación de los compuestos que encuentran colocación natural en este grupo.

Según unos químicos, proceden de la sustitución del grupo oxidrilo en los alcoholes, ácidos ó éteres por el grupo NH^{2}, resultando, según los casos, de esta sustitución álcalis-alcoholes, álcalis-ácidos ó álcalis-éteres.

Según otros, y esta explicación es la que nos parece más satisfactoria, los álcalis de función mixta proceden de la incompleta saturación de los alcoholes poliatómicos por el amoniaco, saturándose las restantes funciones alcohólicas, por oxidación unas veces, en cuyo caso resultan los álcalis-aldehídos, y por sustitución otras, dando origen á los álcalis-éteres ó á los álcalis-ácidos: en algunos casos la saturación total no se verifica y continúa el compuesto alcalino con su carácter mixto de álcali-alcohol.

Dividiremos para su estudio las bases de este grupo en las tres familias naturales en que por su origen y modo de formación pueden dividirse más naturalmente, empezando por la siguiente.

I.

Álcalis alcoholes.

NEURINA.

$C^5H^{13}NO$.

Hidrato de trimetilvinilamonio.

La historia de esta base, que puede muy bien considerarse como el anhídrido de la colina, es muy difícil de hacer: en la mayor parte de los autores, efecto sin duda del error cometido por Wurtz al designar con este nombre á la colina, por él obtenida sintéticamente, se encuentra descrita la neurina bajo el epígrafe de colina, haciendo aplicación de los caracteres de ésta á los de aquélla. Esto sucede con Wurtz en su *Química biológica* y en el *Diccionario de Química;* con Bourgoin, en el tomo de la *Enciclopedia química* de Fremy, que se ocupa de los alcaloides artificiales, en el cual se consigna como sinónimo del de neurina el nombre de colina, y se la asigna la fórmula $C^5H^{15}NO^2$, que corresponde á esta última; con la *Química fisiológica* de Gorup-Besanez, y con otra porción de obras que no citamos por no hacer demasiado larga esta enumeracion. El tomo de *Química biológica*, útimamente publicado por Armand Gautier; el tratado de *Toxicología* del profesor de Lieja Chandelon; la memoria sobre los alcaloides microbianos y fisiológicos, de Hugonnencq; la última obra sobre los alcaloides del profesor de Turin Guareschi, y las memorias de Brieger, entre otras, son las que de una manera más precisa y más clara establecen la diferencia entre las dos bases y las estudian en su verdadero lugar.

Formación y extracción. — La neurina ha sido encontrada por Liebreich en 1865, tratando el protagón cerebral, en el que se encuentra acompañada de la colina, por la barita. Baeyer, en 1866, confirmó este hecho y estableció ya las primeras diferencias entre estas dos bases.

Se halla también, como lo ha demostrado el mismo Baeyer, en los nervios: en gran cantidad, en los productos de la putrefacción, durante cinco á seis días, de la carne, que es de donde la ha extraído Brieger, y en gran proporción también en las cápsulas supra-

rrenales; tanto, que Marino Zuco, que es á quien se debe este descubrimiento, afirma que la sintomatología de la llamada enfermedad bronceada de Addison es debida exclusivamente á una autointoxicación por la neurina; opinión aceptada por muchos fisiólogos. El mismo Marino Zuco la ha encontrado en la yema del huevo.

Puede obtenerse esta base partiendo de la colina (de la cual se deriva indudablemente en la mayor parte de los casos, tanto que Brieger afirma, que la procedente de las materias animales en descomposición es originada por la deshidratación de aquélla durante los fenómenos putrefactivos, y en virtud de las reacciones que á éstos distinguen) sin más que hacer actuar el ácido iodhídrico, con un poco de fósforo amorfo, sobre la citada colina; se forma el ioduro de trimetiliodetileno-amonio, que, puesto en contacto con el óxido de plata húmedo, da el nuevo hidrato, ó sea la neurina que se busca. Las reacciones son las siguientes:

(1) $$\underbrace{(CH^3)^3\equiv N \begin{cases} CH^2-CH^2-OH. \\ OH. \end{cases}}_{\text{Colina.}} + 2HI =$$

$$\underbrace{(CH^3)^3\equiv N \begin{cases} CH^2-CH^2-I. \\ I. \end{cases}}_{\text{Ioduro de trimetiliodetileno-amonio.}} + 2H^2O.$$

(2) $$\underbrace{(CH^3)\equiv N \begin{cases} CH^2-CH^2-I. \\ I. \end{cases}}_{\text{Ioduro de trimetiliodetileno-amonio.}}$$

$$+ Ag^2O = 2AgI + \underbrace{(CH^3)^3\equiv N \begin{cases} CH=CH^2. \\ OH. \end{cases}}_{\text{Neurina.}}$$

Brieger la obtiene por su procedimiento general, que ya conocemos, operando sobre las vísceras y la carne en putrefacción por espacio de cinco ó seis días.

Caracteres.—La neurina libre es una base líquida, de consistencia siruposa, muy soluble en agua, de cuya disolución separan muy cortas cantidades del alcaloide el éter del petróleo, el cloroformo, el éter y el alcohol amílico. Tiene una reacción sumamente alcalina, y da humos blancos en presencia del ácido clorhídrico.

El clorhidrato, ó mejor el cloruro de esta base, que responde á la fórmula

$$(CH^3)^3 \equiv N \begin{matrix} \diagup CH = CH^2 \\ \diagdown Cl. \end{matrix} = C^5H^{12}N - Cl,$$

cristaliza en agujas finas, brillantes, sedosas y muy higroscópicas; disuelto en agua da las siguientes reacciones:

Ácido fosfomolíbdico: precipitado blanco, cristalino, insoluble en un exceso de precipitante.

Ácido fosfoantimónico: precipitado blanco voluminoso.

Ácido fosfotúngstico: nada.

Ácido iodhídrico iodado: precipitado pardo amorfo.

Ácido tánico: precipitado voluminoso de color blanco sucio.

Ioduro doble de bismuto y potasio: precipitado rojo amorfo.

Ioduro de mercurio y potasio: voluminoso precipitado de color amarillo verdoso.

Ioduro de cadmio y potasio: precipitado blanco.

Ioduro de potasio iodurado: precipitado amorfo de color pardo.

Cloruro mercúrico: precipitado blanco granudo.

El cloruro de neurina se combina con el de platino, formando un cloroplatinato de la fórmula $(C^5H^{12}N.Cl)^2PtCl^4$, poco soluble y cristalizable en hermosos octaedros bien definidos, de color anaranjado, que contienen 33,84 de platino y 4,81 de nitrógeno por 100. Se funde á +211°—213°.

Con el cloruro áurico da un cloroaurato $C^5H^{12}N.Cl.AuCl^3$, que cristaliza en prismas amarillos, aplastados, solubles en el agua hirviendo y muy poco solubles en la fría.

Constitución.—Del procedimiento de derivación de esta base, á partir de la colina y de la fórmula, ya consignada, que la corresponde, se ha deducido que la neurina no es más que el hidrato de trimetilvinilamonio, correspondiente á la fórmula

$$(CH^3)^3 \equiv N \begin{matrix} \diagup CH = CH^2 \\ \diagdown OH; \end{matrix}$$

ó bien, como la representa Gautier,

$$H\text{-}O - N \begin{matrix} \equiv (CH^3)^3 \\ \diagdown C^2H^3, \end{matrix}$$

que viene á ser la misma cosa, variando ligeramente el procedimiento de expresión gráfica. No distinguiéndola de la colina más que la molécula de agua que contiene, puede muy bien admitirse para mayor claridad de lenguaje, que suprime en absoluto toda confusión, la definición que consiste en decir que la neurina es el anhidrido de la colina.

Acción fisiológica.—La neurina es tóxica. Uno á dos miligramos inyectados en una rana, determinan á los dos minutos la producción de una parálisis generalizada en el animal, que únicamente puede ser combatida con éxito, según los trabajos de Cervello (1885), por la atropina, que es su verdadero y único antagonista. La rana, sometida á la acción de la neurina, responde todavía á las excitaciones mecánicas, químicas ó eléctricas; pero, por fin, esos movimientos reflejos desaparecen también. Los movimientos del corazón se retardan y esta víscera se detiene *en diástole*.

Aplicada á los mamíferos, parece ser más activa en el gato que en los conejos y los conejillos de Indias. En el conejo produce hipersecreción nasal y salival, siendo esta última alcalina, espesa al principio y cada vez más fluida á medida que transcurre el tiempo. El aparato respiratorio se afecta después, haciéndose los movimientos respiratorios más amplios y frecuentes, dilatándose las narices y entreabriéndose la boca; al acercarse el fin de la vida del animal, la respiración es irregular, superficial y lenta.

La circulación se modifica también; el corazón late al principio con más energía y frecuencia, disminuyendo poco á poco esta excitación hasta su detención completa *en diástole*, como ya hemos dicho que sucede con la rana.

Además se presentan evacuaciones disentéricas y repetidas micciones; la marcha es vacilante y sobre las extremidades anteriores, pues las posteriores permanecen inmóviles; el animal queda quieto; y si la dosis administrada es algo elevada, se presentan convulsiones que se repiten con frecuencia hasta la muerte.

Además de este cuadro general, el gato presenta, como síntomas particulares, contracción pupilar y una transpiración abundante.

El antagonista más poderoso de la neurina, como ya hemos dicho en otro lugar, es la atropina en inyecciones hipodérmicas.

Colina.

$C^5H^{15}NO^2$.

Sinónimos: Sincalina.—Bilineurina.—Amanitina.—Hidrato de trimetiloxilium.—Hidrato de trimetilhidroxetilenoamonio.

Base descubierta en 1849 por Strecker en la bilis del cerdo, y después en la del buey y otros mamíferos.

Es un compuesto sumamente repartido en los reinos animal y vegetal. Ha sido encontrada en los tejidos animales en putrefacción, por Brieger; en el cerebro y en la yema de huevo, por Baeyer; en la salmuera de los arenques, por Boecklisch; en el *Agaricus muscarius*, por Harnack, y en el *Boletus luridus*, por Böhm; en las semillas de la *Trigonella foenum-græcum*, por Jahns; en el lúpulo y en la cerveza, por Griess y Harrow; y se ha indicado también en la raíz de ipecacuana, en el cáñamo índico, en el centeno cornezuelo, en el vino, y, en general, en los líquidos fermentados.

Ha sido confundida con la neurina por Wurtz, que la dió este nombre al obtenerla por síntesis, siendo muchas las obras en que se describe la colina bajo el epígrafe de neurina, como decimos en otro lugar al ocuparnos de ésta; en el día la confusión es imposible, distinguiéndose perfectamente la base de Liebreich, ó sea la neurina, de la base de Strecker, que es la colina de que vamos á ocuparnos.

Formación y extracción. 1.° La colina se forma, además de los casos que antes hemos citado, en otro especial que ha servido á Hirschbrunn y Babo para establecer un procedimiento de obtención de esta base, á la vez curioso y exacto.

Si se trata por los álcalis minerales la *sinapina*, separada de la mostaza blanca, se desdobla esta substancia en ácido sinápico y colina por la reacción siguiente:

$$\underbrace{C^{16}H^{23}NO^5}_{\text{Sinapina.}} + 2H^2O = \underbrace{C^{11}H^{12}O^5}_{\text{Acido sinápico.}} + \underbrace{C^5H^{15}NO^2}_{\text{Colina.}}$$

Fundados en esto los dos autores antes citados, en unión de Craïs y Hesse, han tratado el sulfocianato de sinapina por el hidrato bárico; obteniendo así la colina en perfectas condiciones.

2.° Wurtz ha preparado sintéticamente la colina, fundándose en las ideas de Baeyer, que admitía que en la molécula de esta base, á la que consideraba como el hidrato de un amonio compuesto, debían encontrarse tres grupos metílicos y un grupo hidroxetilénico, siendo, por lo tanto, su fórmula

$$(CH^3)^3 \equiv N - C^2H^4 - OH \\ \quad | \\ O - H.$$

Para conseguir este resultado, Wurtz añade á cuatro partes de glicol clorhídrico, bien enfriado, tres partes de trimetilamina. Se calienta el todo á +100° en tubo cerrado durante algunas horas, transcurridas las cuales, y dejada enfriar la mezcla, se cuaja ésta, formando una masa de cristales prismáticos, incoloros y delicuescentes, de clorhidrato, ó mejor de cloruro de colina: la reacción es la siguiente:

$$(CH^3)^3N + \begin{matrix} CH^2Cl \\ | \\ CH^2 - OH \end{matrix} = (CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} CH^2 - CH^2 - OH. \\ Cl. \end{cases}$$

Para purificar este producto se le disuelve en la menor cantidad posible de alcohol absoluto hirviendo, y se le deja enfriar: la disolución abandona, perfectamente puro, el cloruro de la base que se busca y en condiciones de poder ser sometido á la acción del óxido de plata húmedo para obtener el alcaloide libre con todos los caracteres y propiedades que le corresponden: la reacción es la que sigue:

$$2\left((CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} CH^2 - CH^2 - OH \\ Cl \end{cases}\right)$$

$$+ Ag^2O + H^2O = 2AgCl + 2\left((CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} CH^2 - CH^2 - OH \\ OH. \end{cases}\right)$$

3.° Según el mismo Wurtz, el óxido de etileno se une integralmente, y á la temperatura ordinaria, con la trimetilamina en solución acuosa, dando como resultado de la reacción, que se termina en veinticuatro horas, la base que estudiamos:

$$(CH^3)^3N + C^2H^4O + H^2O = (CH^3)^3N(C^2H^4)(OH)^2.$$

Esta reacción demuestra claramente la exactitud con que se considera en el día á la colina como el hidrato de trimetilhidroxetilenoamonio.

4.° Para extraerla de la bilis se sigue, de ordinario, el procedimiento de Strecker, modificado por Dyblowski; procedimiento en el cual se emplea, como primera materia, la bilis de buey.

Para esto, se evapora hasta sequedad la citada bilis; el extracto se disuelve en alcohol, y se precipita la solución por el éter; se tritura repetidas veces el precipitado en el seno del líquido étero-alcohólico, en que se ha formado, para separar todas las partes solubles; se decanta, filtra el líquido, que contiene toda la colina; se destila, y el residuo se hierve durante algunas horas (treinta y seis á cuarenta y ocho) con hidrato bárico: pasado ese tiempo, se filtra; se precipita el exceso de barita que el líquido contiene, por el ácido carbónico gaseoso; se concentra el líquido filtrado de nuevo, hasta reducirle á un pequeño volumen y se mezcla, poco á poco, con alcohol absoluto: la solución alcohólica, que presenta una reacción alcalina, se filtra; se acidula con ácido clorhídrico y se abandona durante veinticuatro horas en un sitio fresco: pasado ese tiempo, se observa la formación de un precipitado de taurina; se añade éter y se filtra el líquido étero-alcohólico, que se precipita entonces por una solución alcohólica de cloruro platínico; se añade un poco más de éter, observando si el precipitado que produce la sal de platino aumenta, en cuyo caso debe añadirse todavía otro poco de éter.

El precipitado platínico se recoge en un filtro, lava con alcohol étereo, y, una vez bien lavado, se disuelve en el mismo filtro en agua destilada hirviendo, que deja como residuo insoluble una materia viscosa de color pardo. El líquido filtrado se concentra, y por enfriamiento deja depositar dos clases de cristales: láminas delgadas, exagonales, con apuntamientos diedros, de color rojo anaranjado, que son los de cloroplatinato de colina, y octaedros pequeños, amarillos, menos solubles en el agua que los anteriores. Se tritura la mezcla con agua fría, que disuelve, sobre todo, los cristales de colina, los cuales se depositan de nuevo, ya en estado de pureza de esta solución.

5.° De la materia cerebral puede perfectamente extraerse la colina, que en este caso, como cuando se opera sobre la yema del huevo, procede del desdoblamiento de la lecitina ó protagón que esas substancias contienen, bien por la acción de las bases, bien por la de los ácidos, como veremos en el procedimiento que expondremos á continuación del que en este momento nos ocupa. En uno

y otro caso la lecitina se descompone, en la primera fase de la reacción, que es la que nos interesa, en éter fosfoglicérico y colina, del modo que indica la siguiente ecuación:

$$\underbrace{C^3H^5 \begin{cases} O-C^{16}H^{31}O \\ O-C^{18}H^{35}O \\ O-PhO \begin{cases} OH \\ OCH^2-CH^2N \begin{cases} \equiv (CH^3)^3 \\ OH. \end{cases} \end{cases} \end{cases}}_{\text{Protagón.}} + H^2O =$$

$$= \underbrace{C^3H^5 \begin{cases} O-C^{16}H^{31}O \\ O-C^{18}H^{35}O \\ O-PhO \begin{cases} OH \\ OH \end{cases} \end{cases}}_{\text{Eter fosfoglicérico.}} + (CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} CH^2-CH^2-OH \\ OH. \end{cases}$$

Para emplear este procedimiento se toman cerebros de buey, que se privan todo lo posible de las membranas y vasos; se pistan y pasan á través de un lienzo fino; se añade un poco de agua á la pulpa y se agota por éter; se destila la solución etérea fuertemente coloreada en amarillo; el residuo se somete á la ebullición con agua de barita, procediendo en lo demás, hasta terminar la operación, en mī todo igual á como hemos dicho al ocuparnos de la extracción de esta base con la bilis de buey.

5.° Brieger propone el siguiente procedimiento, que es muy cómodo y muy fácil de emplear, y que da bastante rendimiento; tanto, por lo menos, como cualquiera de los otros que hemos expuesto.

Se toman yemas de huevo y se hierven con ácido clorhídrico concentrado; se filtra el líquido para separar las substancias insolubles, y se evapora en baño de maría; el residuo seco se trata por alcohol; se filtra la solución y se precipita por otra también alcohólica de cloruro mercúrico, que determina la formación de un precipitado de cloromercurato de colina, el cual, bien lavado, se cristaliza por disolución en agua hirviendo, de la cual se deposita, al enfriarse ésta, bajo la forma de agujas largas bien determinadas, que contienen seis moléculas de cloruro mercúrico por una de colina. Basta descomponer este cloromercurato por el hidrógeno sulfurado, para obtener el cloruro de la base en estado de pureza.

6.° Griess y Harrow recomiendan extraer la colina del lúpulo por el siguiente procedimiento:

Se obtiene el extracto acuoso del lúpulo, y, una vez disuelto en la menor cantidad posible de agua acidulada con ácido clorhídrico, se precipita el líquido con una mezcla de iodo y ácido iodhídrico; se recoge el precipitado de iodhidrato de colina y se descompone por el óxido de plata, que pone la base en libertad. Se obtiene próximamente 1,50 por 100 de la cantidad de lúpulo empleada, de colina, cuya identidad con la animal han demostrado por el análisis de su cloroaurato. El mismo procedimiento emplean estos autores para extraerla de la cerveza; siendo de notar, como con mucha razón dicen, lo curioso de la existencia, en una bebida tan usada como ésta, de un principio tan característico de la materia cerebral.

Propiedades.—La colina libre es un líquido de consistencia siruposa, soluble en agua en todas proporciones, muy alcalino; si se hierve durante algún tiempo su solución acuosa concentrada, se descompone en sus factores glicol etilénico y trimetilamina.

$$C^5H^{15}NO^2 = (CH^3)^3N + C^2H^6O^2.$$

Calentado á $+120^\circ - 150^\circ$ con ácido iodhídrico y fósforo amorfo, se convierte en ioduro de trimetiliodetilenoamonio, obtenido. por vez primera, por Baeyer.

$$(CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} CH^2 - CH^2 - I \\ I; \end{cases}$$

el cual, tratado por el óxido de plata, da una nueva base, la neurina ó hidrato de trimetilvinilamonio.

$$(CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} CH = CH^2 \\ OH, \end{cases}$$

que ya hemos estudiado en su lugar correspondiente, y que ha sido confundida con la colina, por mucho tiempo y por muchos autores, como ya anteriormente hemos expuesto.

La colina se une con el ácido clorhídrico. formando un clorhidrato. ó, mejor dicho, un cloruro de la fórmula

$$(CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} CH^2 - CH^2 - OH \\ Cl, \end{cases}$$

que cristaliza en prismas incoloros, muy delicuescentes, muy solubles en el alcohol y descomponibles, en solución concentrada y

á +120°—150°, por el ácido iodhídrico y el fósforo amorfo, dando, por enfriamiento, cristales incoloros, prismáticos y muy fáciles de purificar por nueva cristalización en el agua hirviendo del iodhidrato de trimetiliodetilenoamonio, de que ya antes nos hemos ocupado.

Disuelto en agua el cloruro de colina, se conduce con los reactivos del modo siguiente:

Ácido fosfotúngstico: precipitado blanco, insoluble en el agua, que, por el reposo, se vuelve cristalino.

Ácido fosfomolíbdico: precipitado blanco voluminoso.

Ácido fosfoantimónico: precipitado blanco caseoso.

Ácido iodhídrico iodurado: precipitado pardo granujiento.

Ácido tánico: no precipita.

Cloruro mercúrico: precipitado blanco grumoso.

Ioduro mercúrico-potásico: precipitado amarillo cristalino.

Ioduro bismútico-potásico: precipitado rojo amorfo.

Ioduro de potasio iodurado: precipitado pardo granujiento.

Ferricianuro potásico, más cloruro férrico: no hay reducción.

Se distingue bien el cloruro de colina del de neurina, en que aquél *no precipita* con el ácido tánico, como éste, que lo hace con abundancia, y en que el de colina precipita, en cambio, con el ácido fosfotúngstico, cosa que no hace el de neurina (aunque Guareschi, al relacionar estas reacciones, consigna lo contrario).

Por la acción de los agentes oxidantes sobre el cloruro de colina, esta base se convierte sucesivamente en oxicolina, muscarina y betaína.

$$(CH^3)^3{\equiv}N\begin{cases}CH^2{-}CH^2{-}OH.\\OH\end{cases}$$

Colina.

$$(CH^3)^3{\equiv}N\begin{cases}CH(OH){-}CH^2{-}OH.\\OH\end{cases}$$

Muscarina.

$$(CH^3)^3{\equiv}N\begin{cases}CH^2{-}CO.OH\\OH\end{cases}$$

Oxicolina.

$$(CH^3)^3{\equiv}N\begin{cases}CH^2\\CO\end{cases}\!\!>O.$$

Betaína.

La colina da, con el cloruro platínico, un cloroplatinato de la fórmula $(C^5H^{14}NO\text{-}Cl)^2PtCl^4$, que se cristaliza añadiendo á su solución acuosa alcohol, el que determina la separación de un polvo amarillo que, disuelto nuevamente en agua, cristaliza por evapo-

ración espontánea en magníficos cristales de color rojo anaranjado, muy voluminosos, derivados de un prisma clinorrómbico, y los cuales, medidos por Mr. Friedel, dan idénticos resultados, ya procedan de la colina sintética, ya de la cerebral.

Si se hace cristalizar directamente la solución acuosa sin añadir el alcohol, por evaporación al aire libre se obtienen tablas romboidales de color rojo parduzco; de la solución acuosa, saturada en caliente y adicionada del 15 por 100 de alcohol, se deposita en octaedros regulares (Humdeshagen y Schulze). Schmidt le ha obtenido en grandes láminas romboidales, que se funden unas veces á +232°—233°, y otras á +240°—241°, y asegura, contra lo sostenido por Gram, que este cloroplatinato no se altera por la ebullición prolongada con ácido clorhídrico, transformándose en cloruro de neurina, como este químico afirmaba.

Según Brieger, el cloroplatinato de colina retiene siempre alguna cantidad de agua, que pierde únicamente calentado á +110°. Contiene 31,87 de platino y 4,53 de nitrógeno por 100.

Oxidado el cloroplatinato de colina por el ácido nítrico concentrado, se transforma en la misma sal de muscarina, siendo éste uno de los procedimientos más apropiados para obtener esta última base. Esta transformación puede explicar perfectamente la simultánea existencia en los hongos de los dos alcaloides.

Con el cloruro áurico da la colina un cloroaurato

$$C^5H^{14}NO,Cl\text{-}AuCl^3,$$

bajo la forma de un precipitado casi insoluble en el agua fría, bastante bien soluble en el mismo líquido hirviendo, del que se separa por enfriamiento, constituyendo agujas muy pequeñas, que al microscopio aparecen como laminillas rómbicas de color amarillo puro. (Griess y Harrow.) Por su insolubilidad es muy á propósito para reconocer y separar la neurina de sus soluciones. Se disuelve también en el alcohol hirviendo, y se descompone, según Brieger, á +264°.

La colina forma un picrato $C^5H^{15}NO^2,C^6H^2(NO^2)^3OH$, que cristaliza en agujas largas de color amarillo, más solubles en el alcohol que en el agua.

Schmiedeberg y Harnack han hecho un estudio comparativo de las diversas colinas extraídas de la substancia cerebral, la yema

del huevo y la freza del salmón, con la obtenida por síntesis y con la llamada *amanitina*, que se encuentra en la *Ammanita muscaria* en unión de la muscarina, estableciendo la identidad de todas estas bases.

Radziszewski ha hecho la curiosa observación de que la fosforescencia que presenta muchas substancias, cuando se exponen al aire en unión de los álcalis y á una temperatura conveniente, se produce del mismo modo si se sustituyen los citados álcalis por la colina.

Manthner, por su parte, observando que, si se añade colina á la sangre en putrefacción, aquélla se descompone dando metilamina, mientras que resiste perfectamente en solución acuosa diluída, y que, añadida la citada base á la bilis, impide su alteración, cree que la trimetilamina que se encuentra en esta última secreción, cuando se altera espontáneamente, procede de la descomposición de la lecitina, y después de la colina que de ella se deriva.

Constitución.—Gracias á los trabajos de Baeyer, Dyblowski, Strecker y Brieger, se ha venido en conocimiento de la verdadera constitución de la colina, confundida primeramente por Liebreich, Wurtz y el mismo Baeyer con la neurina. La síntesis hecha por Wurtz, partiendo del glicol etilénico y la trimetilamina, y la misma obtenida con el óxido de etileno y esta última base, demuestran que la colina es el hidrato de trimetil-hidroxetilenoamonio de la fórmula

$$(CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} CH^2 - CH^2 - OH \\ OH \end{cases} = C^5H^{15}NO^2,$$

en la cual no debe confundirse el grupo monovalente hidroxetileno $-CH^2-CH^2-OH$ con el también monodinamo oxetilo, que se formula $-O-CH^2-CH^3$, y que no forma parte de este compuesto.

Acción fisiológica.—La colina tiene una acción enteramente análoga á la que caracteriza á la neurina, aunque en una proporción diez veces menor, según Brieger; acción que se inicia por una hipersecreción notable de las glándulas salivales. Para matar un conejo de regular tamaño se necesitan cinco decigramos de cloruro de colina y cinco centigramos de la misma sal de neurina. Como sucede con esta última base, la atropina es el único antagonista de la acción tóxica de la colina.

II.

Álcalis aldehidos.

MUSCARINA.

$C^5H^{15}NO^3$.

Base descubierta en 1870, por Schmiedeberg y Koppe, en el *Agaricus muscarius* L. (*Ammanita muscaria*), y que también se halla, según Kobert, en el *Boletus luridus* Schæff, y según Inoko, de Tokio, en la *Ammanita pantherina* D. C., en unión de la colina, formando la mezcla el 0,1 por 100 del peso del hongo. Posteriormente, en 1885, ha sido encontrada por Brieger en los productos de la putrefacción de los pescados, aunque, según Maurice de Thierry, corresponde á Gautier la prioridad de este hallazgo: pues parece ser que en 1878, en el Congreso de Higiene que se celebró en París, hizo ya indicaciones acerca de la presencia de esta base en los mismos productos.

En los hongos que se consideran como venenosos existen diversas substancias á las que deben indudablemente su acción tóxica; teniendo esto presente, Kobert (*Bulletin de la Societé de Mycologie*, 1891, números 51 y 52), los divide en los grupos siguientes:

1.° Hongos que contienen *muscarina*. (*Ammanita muscaria* L., *Ammanita pantherina* D. C., y *Boletus luridus* Schaeff.)

2.° Hongos que contienen un zumo lechoso, cuya composición aún no está estudiada. (Especies diversas del género *Lactarius*.)

3.° Hongos que contienen *ácido helvélico* (*Helvella esculenta* Pers.), y que pierden su acción por desecación ó por el agua hirviendo.

4.° Hongos que contienen *falina*. (*Ammanita phalloides* Fr.) Kobert llama *falina* á una toxalbúmina vegetal que pierde su acción tóxica por la decocción: las setas de esta clase contienen cantidades que llegan hasta el 1 por 100 del vegetal fresco. La dosis mortal para los perros y gatos, aplicándola en inyecciones hipodérmicas, parece ser de cinco diezmiligramos por kilogramo de peso en el animal.

A propósito de la *Helvella esculenta* y de las indicaciones de Kobert, de que acaso su acción se deba al ácido helvélico, y de que esta acción desaparece por la desecación, citaremos las siguientes observaciones, debidas á Studer, Demme y Berlinerblau (1).

Se consume *seca* esta seta en gran parte de Alemania, sobre todo en Sajonia y el Wurtemberg; á consecuencia de la ingestión de una cantidad de ellas se presentaron en varios individuos síntomas de envenenamiento, caracterizados por cólicos y vómitos, que aparecieron á las cinco ó seis horas de la comida. Se encargaron del estudio de este caso M. Studer, desde el punto de vista botánico, y MM. Demme y Berlinerblau desde el químico.

Estos dos últimos concluyeron demostrando que el cocimiento del hongo sospechoso poseía enérgicas propiedades tóxicas, que recordaban las que caracterizan á la muscarina y al curare. M. Berlinerblau extrajo del zumo de los mismos hongos *trimetilamina* y *neurina*, como substancias básicas bien caracterizadas, no haciendo ni mención siquiera del ácido helvélico de Kobert.

Por otra parte, M. Demme cree que todas las setas comestibles son susceptibles de adquirir propiedades tóxicas siempre que, durante la desecación ó conservación, se desarrollen en ellas fenómenos de fermentación pútrida que puedan dar origen á la formación de alguna de las bases que proceden del desdoblamiento de los albuminoides.

Extracción.—Koppe y Schmiedeberg prepararon la muscarina del modo siguiente: se obtiene, en primer lugar, el extracto acuoso del zumo de la planta, y después se convierte este extracto acuoso en alcohólico; se disuelve éste en agua; se precipita la solución por el subacetato de plomo amoniacal; se filtra; se evapora hasta sequedad en baño de maría, y se repite la precipitación anterior. El líquido filtrado se concentra hasta consistencia siruposa; se añade un exceso de hidrato de plomo para desalojar el amoníaco, y se evapora hasta sequedad. El residuo se trata por alcohol absoluto, y la solución filtrada se evapora de nuevo, redisolviendo el residuo en agua; la solución se trata por ácido sulfúrico, y se agita después repetidas veces con éter para separar el ácido acético. Conseguido esto, se calienta el líquido para expulsar el éter que retiene en

(1) *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1892, 2.º semestre, pág. 551.

solución; se añade hidrato bárico, de tal modo que el líquido permanezca ligeramente ácido, y, por último, se precipita la muscarina por el ioduro doble de bismuto y potasio (y mejor el de mercurio y potasio).

El precipitado que se forma se recoge en un filtro y lava con agua acidulada con ácido sulfúrico; se le interpone en agua y se añade un volumen igual al del precipitado, de hidrato bárico; se hace pasar por la mezcla una corriente de gas sulfhídrico lavado hasta saturación; se filtra, y el líquido filtrado se trata por el sulfato de plata; se deja en contacto algunas horas, y se filtra otra vez, obteniéndose una solución limpia que no contiene ya más que la muscarina, con una pequeñísima cantidad de sulfato de plata, que se separa con facilidad.

Algunos autores han recomendado reemplazar el ioduro doble de mercurio y potasio por el de bismuto y potasio; pero, según Rückert, es mucho mejor el primero, porque da mayor rendimiento y un producto más puro. Un kilogramo de extracto del *Agaricus muscarius* da, próximamente, ocho decigramos de muscarina.

Schmiedeberg y Harnack han preparado sintéticamente la muscarina oxidando la colina por el ácido nítrico.

Para esto se deseca el clorhidrato de colina lo más posible, y se añade ácido nítrico concentrado, calentando la mezcla en baño de maría: cuando la reacción, que al principio es muy violenta, se ha calmado, se añade más ácido, y se continúa calentando entonces ya á fuego desnudo; se disuelve en alcohol el producto de la reacción, y se precipita la solución por otra alcohólica de cloruro platínico: el cloroplatinato de muscarina que se forma se purifica por cristalizaciones repetidas en el agua hirviendo, y de él se separa la base libre descomponiéndole por el hidrógeno sulfurado, y tratando luego el clorhidrato que resulta por el óxido de plata.

Si se desea, puede también emplearse, en vez del clorhidrato de colina, el cloroplatinato de esta misma base para la preparación de la muscarina.

No debe usarse ácido nítrico diluído, porque con éste se forman productos secundarios, y sobre todo un derivado nitrado, que disminuyen la cantidad del producto que se desea obtener.

La transformación de la colina en muscarina puede representarse del modo siguiente:

$$\underbrace{(CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} CH^2-CH^2-OH \\ OH \end{cases}}_{\text{Colina.}} + O = \underbrace{(CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} CH(OH)CH^2-OH \\ OH. \end{cases}}_{\text{Muscarina.}}$$

Durante sus trabajos sobre las bases del *Agaricus muscarius*, Harnack ha observado, de acuerdo con lo ya indicado anteriormente por Schmiedeberg, que á la muscarina acompaña otro alcaloide que ha estudiado, y al que ha conservado el nombre de *amanitina* con que Letellier y Wiggers designaban al principio activo del agárico. Bien examinadas, sin embargo, las propiedades de esa base, resulta demostrado que no es más que la colina, puesto que el mismo Harnack ha visto que, por oxidación, se transforma en muscarina.

Caracteres. — La muscarina libre es una base líquida, de consistencia siruposa, inodora en frío; pero, calentada á +100°, da un olor parecido al del tabaco; que en el vacío y sobre el ácido sulfúrico cristaliza lentamente, dando cristales irregulares que se liquidan rápidamente en contacto del aire. Es soluble en todas proporciones en agua y alcohol, insoluble en el éter, y apenas soluble en el cloroformo. Tiene una reacción alcalina muy enérgica: atrae y fija el ácido carbónico del aire, dando un carbonato alcalino. No es sublimable.

Posee propiedades reductoras muy marcadas: desaloja á los óxidos de cobre y hierro de sus combinaciones. Disuelta, al estado de sulfato presenta las siguientes reacciones:

Ácido fosfotúngstico: precipitado granudo, blanco.

Ácido fosfomolíbdico: precipitado blanco coposo.

Ioduro doble de bismuto y potasio: precipitado amorfo, de color rojo, y que paulatinamente se vuelve cristalino.

Cloruro mercúrico: precipitado en cristales gruesos, incoloros, que tardan bastante en formarse.

Ioduro doble de mercurio y potasio: precipitado en cristales octaédricos, gruesos y con irisaciones.

Ácido tánico: precipitado coposo, que se forma solo operando en soluciones concentradas.

No precipita ni con el *ioduro potásico iodurado*, ni con el *ácido pícrico*.

Reduce el *ferricianuro de potasio*.

No se colorea al disolverse en los *ácidos nítrico* ó *sulfúrico* concentrado.

Tratada la muscarina por el ácido iodhídrico y separando después el iodo por el carbonato de plata, se obtiene, según Harnack, un compuesto cuyo cloroaurato responde á la fórmula

$$C^6H^{14}NO^3Cl,AuCl^3,$$

que se conduce como un álcali, y que fisiológicamente es inactivo.

La solución acuosa de muscarina, tratada por el agua de bromo, da un precipitado amarillo, que se disuelve bien pronto, dejando el líquido incoloro. (Schmiedeberg y Harnack.)

Se combina con los ácidos, dando sales cristalizables y muy delicuescentes.

El clorhidrato, que se obtiene fácilmente descomponiendo el cloroplatinato por el ácido sulfhídrico, se separa de su solución alcohólica cuando se le añade cloroformo, unas veces en cristales incoloros, brillantes, delicuescentes, á veces voluminosos, pero siempre mal definidos, y otras en prismas aciculares apuntados.

El cloroplatinato, de la fórmula $(C^5H^{14}NO^2Cl)^2PtCl^4+2H^2O$, cristaliza en octaedros bien definidos que retienen con gran energía su agua de cristalización, no perdiéndola más que por desecación prolongada en la estufa. Es una sal muy poco soluble en el agua, y que contiene 30,30 de platino y 4,30 de nitrógeno por 100, cifras que se aproximan mucho á las obtenidas por Brieger en los análisis que practicó del cloroplatinato de muscarina que extrajo de las aguas madres de donde había separado el cloroplatinato de etilenodiamina, en el curso de sus investigaciones sobre los productos formados en la putrefacción de la carne de los pescados frescos.

El cloroaurato de muscarina responde á la fórmula

$$C^5H^{14}NO^2Cl.AuCl^3,$$

y es bastante soluble en el agua: esta sal ha servido, por la facilidad con que puede purificarse por cristalizaciones repetidas en el agua, á Mr. Harnack para establecer la fórmula definitiva de la muscarina.

Constitución.—Fácil es de establecer la constitución de la muscarina, si se tiene en cuenta su obtención sintética por oxidación de la colina: asignando á ésta la fórmula

$$(CH^3)^3{\equiv}N\begin{cases}CH^2-CH^2-OH\\OH,\end{cases}$$

y recordando que se diferencia sólo en un átomo de oxígeno de la muscarina, tendremos para ésta la fórmula

$$(CH^3)^3{\equiv}N\begin{cases}CH(OH)-CH^2-OH\\OH;\end{cases}$$

o bien, como la formula Guareschi,

$$(CH^3)^3{\equiv}N\begin{cases}CH^2-COH\\OH\end{cases} + H^2O = C^5H^{15}NO^3;$$

en cuyo caso no viene á ser más que un hidrato de trimetiloxivinil-amonio; siendo su clorhidrato

$$(CH^3)^3{\equiv}N\begin{cases}CH^2-COH\\OH\end{cases} + HCl = C^5H^{13}NO^2HCl.$$

Es, por lo tanto, un álcali aldehído, explicando, según Gautier. esta constitución aldehídica la acción reductora que ejerce sobre el ferricianuro de potasio.

Acción fisiológica. — La muscarina es una base tóxica: inyectada á la dosis de $\frac{1}{30}$ á $\frac{1}{40}$ de miligramo en las ranas, determina una parálisis total del corazón, que se detiene *en diástole;* observándose que una inyección de atropina, practicada en este momento, hace reaparecer las contracciones cardíacas, y también que, si se atropiniza previamente á los animales, la muscarina no ejerce acción alguna sobre ellos.

En los conejos, según Brieger, produce salivación y lagrimeo abundantes, contracción de las pupilas, diarrea profusa. pérdidas seminales y urinarias, y la muerte después de algunas convulsiones. Los curiosos estudios acerca de la acción de esta base se deben principalmente á Brieger y á Prevost, de Ginebra.

En estos últimos tiempos, Schmidt, Bode, Partheil y Weiss han llevado á cabo minuciosos experimentos en el Laboratorio que en Marburg dirige el primero de estos químicos, deduciendo que la toxicidad de la muscarina parece depender del grupo aldehídico $CH^2CH(OH)^2$ unido al nitrógeno: Bode ha preparado el hidrato de aceteniltrimetilamonio

$$(CH^3)^3{\equiv}N\begin{cases}C \equiv CH\\OH,\end{cases}$$

hallándole bastante activo. Si se introduce un grupo (OH) en la posición α de una molécula de colina, se cambia la acción de esta base, haciéndola ser análoga á la del curare: esto sucede con la isomuscarina

$$(CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} CH(OH)-CH^2OH \\ OH. \end{cases}$$

Schmidt y Partheil han conseguido preparar la *isocolina*, la γ-*omocolina* y la *omoisomuscarina*, que confirman la suposición antes expuesta. Estas diversas substancias se representan por las siguientes fórmulas:

$$(CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} CH(OH)CH^3. \\ OH. \end{cases}$$

Isocolina.

$$(CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} CH^2-CH^2-OH. \\ OH. \end{cases}$$

γ. Omocolina.

$$(CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} CH^2-CH-CH^2. \\ \qquad\quad \diagdown\ \diagup \\ OH. \qquad O. \end{cases}$$

Omoisomuscarina.

Iguales propiedades tóxicas que las que caracterizan á la muscarina han hallado Schmiedeberg y Harnack en algunas bases trimetilamoniadas, como, por ejemplo, el hidrato de isoamiltrimetilamonio, $(C^5H^{11})(CH^3)^3N-OH = C^8H^{21}NO$, y el hidrato de valiltrimetilamonio $C^8H^{19}NO$, los cuales, inyectados á la dosis de algunos miligramos en un gato, determinan su muerte por parálisis cardíaca, siendo su antagonista la atropina, como sucede con la base del *Agaricus muscarius* que acabamos de estudiar.

III.

Álcalis ácidos.

OXIVALERAMINA.

$C^5H^{11}NO^2$.

(Base extraída por MM. Salkowski de la putrefacción de la fibrina y de la albúmina.)

Gorup-Besanez, Fittig, Schutzenberger y Nencki han señalado, entre los productos del desdoblamiento de diversas materias

orgánicas, una base especial de la fórmula

$$(C^4H^8)=NH^2-CO^2H=C^5H^{11}NO^2,$$

que corresponde á la constitución de una oxivaleramina, y que al mismo tiempo puede considerarse como uno de los ácidos amidovaléricos. Gorup-Besanez la ha encontrado en el tejido propio del hígado: Nencki la ha separado de los productos de la descomposición de esta glándula en contacto de la albúmiua del huevo, así como de los resultantes de su digestión, ó, mejor dicho, maceración en agua á +40° durante una semana.

Puede obtenerse también por la descomposición de la albúmina del huevo en presencia del agua de barita, á presión superior á la ordinaria, en tubos cerrados; y, por fin, Schutzenberger la ha señalado entre los productos resultantes de la alteración de la levadura de cerveza.

Su obtención sintética la han conseguido Fittig y Clark calentando á +100° en tubos cerrados, durante veinticuatro horas, una mezcla de ácido bromovalérico con una solución de amoníaco, acuosa y concentrada. Transcurrido ese tiempo, se abre el tubo que contiene la mezcla, y se hierve ésta para desalojar el exceso que resulta de amoníaco: al líquido se le añade hidrato plúmbico reciente, mientras se observe desprendimiento de este gas, y después se filtra para separar el exceso añadido de hidrato. Por el líquido filtrado se hace pasar una corriente de hidrógeno sulfurado que precipita el plomo disuelto; se filtra de nuevo, y se evapora el líquido hasta consistencia siruposa. Por enfriamiento se depositan cristales aciculares que se lavan con una mezcla de alcohol y éter, y que aparecen constituídos por prismas monoclínicos, aplastados, muy parecidos á los que caracterizan á la leucina, bastante solubles en agua, y muy poco en alcohol frío y éter.

Cuando se calienta bruscamente esta base, se desdobla en butilamina y ácido carbónico, según la ecuación siguiente:

$$(C^4H^8)NH^2-CO^2H=(C^4H^9)NH^2+CO^2.$$

MM. E. y H. Salkowski han obtenido de la putrefacción de la carne y de la fibrina un compuesto básico de igual fórmula que la oxivaleramina; compuesto que da un clorhidrato cristalizado en grandes tablas transparentes, y un cloroplatinato también cristalizable;

carácter que no tiene la base que hemos descrito antes, la cual precisamente no forma cloroplatinato. Este y algún otro carácter diferencian la base de MM. Salkowski de la oxivaleramina tipo y de las demás isómeras conocidas en la época en que estos autores hicieron su trabajo.

Posteriormente (1), S. Gabriel y W. Aschan han demostrado, como consecuencia de estudios repetidos, que la base de Salkowski es idéntica al acido δ. *amido valerico* (isómero de la oxivaleramina, ó acido α. amidovalérico, antes descrita), y que han preparado sintéticamente por desdoblamiento, bajo la influencia del ácido clorhídrico concentrado, del ftalimido-propilmalonato de etilo

$$(C^3H^6)=N-CH=(C^2H^5-CO^2)^2=C^{10}H^{17}NO^4;$$

compuesto que obtienen, á su vez, por la acción del malonato de etilo sodado sobre la γ. bromopropilftalimida. Los compuestos derivados de este ácido δ. amido valérico sintético son enteramente semejantes á los procedentes de la base de MM. Salkowski, y muy especialmente el cloroaurato, cuyo punto de fusión, $+86^\circ-87^\circ$, y cuya composición, $C^5H^{11}NO^2HCl.AuCl^3+H^2O$, son idénticas.

Gabriel y Aschan manifiestan, en su nota, que no les ha sido posible estudiar comparativamente, desde el punto de vista cristalográfico, las dos sales por el pequeño tamaño de los cristales obtenidos hasta la fecha de aquélla, prometiéndose hacerlo á la primera oportunidad.

Betaína.

$C^5H^{11}NO^2$.

(Oxineurina.)

En 1866 extrajo por vez primera Scheibler del zumo de la remolacha esta base, que ha sido reconocida como idéntica á la *licina*, separada en 1875 por Marmé y Husemann del *Lycium barbarum*. Ritthausen y Weger la han encontrado en la semilla de algodón, Liebreich en la orina normal, y Brieger en las almejas más ó menos venenosas. Es uno de los ejemplos ya bastante fre-

(1) *Bull. Soc. Chim.*, 5 Octubre, 1891, pág. 496.

cuentes de esas bases que, por su presencia simultánea en los tejidos animales y vegetales, establecen la analogía de las reacciones intraorgánicas en todos los seres vivos.

Sin recurrir á las primeras materias que acabamos de enumerar, la han obtenido, como luego veremos, Liebreich en 1864, por oxidación de la colina, y Griess en 1876, por síntesis partiendo de la glicocola.

Preparación.—1.° Scheibler la obtenía del zumo de la remolacha, raiz que contiene el 0,23 por 100 recogida en Julio, y el 0,1 por 100 si la recolección se hace á su completa madurez en el mes de Octubre, por precipitación fraccionada con el fosfotungstato de sosa y descomposición ulterior de la sal formada por la cal.

2.° Liebreich proponía hervir el zumo, durante largo tiempo, con agua de barita, precipitando después los líquidos por el cloruro zíncico.

3.° El mismo Liebreich ha obtenido la betaína oxidando la colina por el permanganato de potasa.

$$(CH^3)^3 \equiv N \begin{matrix} \diagup CH^2 - CH^2 - OH \\ \diagdown OH \end{matrix} + O^2 =$$

$$(CH^3)^3 \equiv N \begin{matrix} \diagup CH^2 \diagdown \\ \diagdown \ O \ \diagup \end{matrix} C = O + 2H^2O.$$

4.° Otro procedimiento indicado por Hoffmann, y que permite obtener también betaína, consiste en hacer reaccionar durante muchas horas la trimetilamina con el ácido monocloracético

$$(CH^3)^3N + C^2H^3ClO^2 = C^5H^{11}NO^2, HCl.$$

5.° Griess ha obtenido sintéticamente la betaína metilando la glicocola.

Para esto hace reaccionar tres moléculas de ioduro de metilo sobre una de glicocola, añadiendo á la mezcla una solución concentrada de potasa y alcohol metílico en suficiente cantidad para disolver el todo y formar un líquido homogéneo. La masa se calienta poco á poco, espontáneamente, y no tarda en volverse ácida; se satura por la potasa, manteniendo el líquido constantemente un poco alcalino. Terminada la reacción se neutraliza el ligero exceso de potasa por el ácido iodhídrico; se destila el alcohol metílico; se trata por agua el residuo, y se añade al líquido limpio ioduro de potasio

iodurado, que precipita la betaína formada al estado de cristales brillantes de perioduro de la misma base. La reacción fundamental, según Griess, es la siguiente:

$$\underbrace{C^2H^5NO^2}_{\text{Glicocola.}} + 3CH^3I = \underbrace{C^5H^{11}NO^2HI}_{\text{Iodhidrato de betaina.}} + 2HI.$$

Según Gautier, es:

$$C^2H^5NO^2 + 3CH^3I = C^5H^{11}NO^2 + 3HI.$$

Propiedades.—Sea cualquiera el procedimiento adoptado para su obtención, la betaína se presenta en cristales voluminosos, brillantes; con una molécula de agua de cristalización, que pierden por desecación á +100°, ó sobre el ácido sulfúrico, efloresciéndose.

Es muy soluble en el agua: 100 partes de solución saturada á +25° contienen 61,8 de base anhidra.

Se disuelve en el alcohol; y, si se añade éter á esta solución, se deposita la base en cristales lanceolares.

Tiene sabor fresco y azucarado: es neutra á los reactivos coloreados, y carece de acción sobre la luz polarizada.

Se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato $C^5H^{11}NO^2,HCl$, cristalizable en tablas voluminosas del sistema clinorrómbico.

Su cloroplatinato $(C^5H^{11}NO^2,HCl)^2PtCl^4+4H^2O$ se presenta en cristales prismáticos, de color amarillo, que se eflorescen al aire, y que, privados del agua de cristalización, contienen 30,49 de platino y 4,33 de nitrógeno por 100.

El cloroaurato $C^5H^{11}NO^2,HCl.AuCl^3$ forma laminillas ó agujas finas, solubles en agua hirviendo, difícilmente solubles en la fría, y fusibles á +209°.

El perioduro, que se obtiene en cristales brillantes, aciculares y de color pardo, por la acción del ácido iodhídrico iodurado sobre sus soluciones, tiene por fórmula $C^5H^{11}NO^2.HI.I^2$.

Las soluciones de clorhidrato de betaína ofrecen las siguientes reacciones:

Con el *ácido fosfotúngstico:* precipitado blanco, soluble en un exceso de reactivo.

Con el *fosfomolíbdico:* precipitado amarillo.

Con el *fosfoantimónico:* precipitado fácilmente soluble en un exceso del reactivo.

Con el *ioduro bismútico-potásico:* precipitado rojo.

Con el *ioduro de potasio iodurado:* precipitado oleoso, rojo pardo, que se hace cristalino con el tiempo.

Con el *ácido iodhídrico iodurado:* precipitado rojo pardo, cristalino.

Con el *ácido pícrico:* precipitado cristalino en agujas amarillas.

Con el *cloruro zíncico:* en solución alcohólica, cristales microscópicos; de una composición representada por la fórmula

$$C^5H^{11}NO^2, ZnCl^2.$$

Con el *cloruro mercúrico*, en solución también alcohólica; cristales prismáticos, cortos, solubles en el agua.

Con el *ferricianuro potásico* y el *cloruro férrico:* reducción lenta, pero bien manifiesta.

Constitución.—La betaína puede considerarse como el anhídrido interno del *ácido trimetilglicolamínico*, siendo su fórmula de constitución, adoptada en el día por casi todos los químicos,

$$\begin{array}{l} (CH^3)^3 \equiv N \text{———} O \\ \qquad\qquad\;\; | \qquad\quad | \\ \qquad\quad\; CH^2 - C{=}O; \end{array}$$

dándose el nombre genérico de *betaínas* á aquellas amoniobases que, teniendo por tipo la que acabamos de estudiar, contienen un grupo carboxilo, siendo grande su tendencia á perder una molécula de agua, y adquiriendo entonces la fórmula general

$$\begin{array}{l} (R')^3 \equiv N \text{———} O \\ \qquad\quad\; | \qquad\quad | \\ \qquad\; CH^2 - C{=}O, \end{array}$$

que representa los llamados *anhídridos internos*.

Acción fisiológica.—Hasta el presente se considera esta base como sin acción marcada en la economía.

Base extraída de las orinas de los enfermos de escarlatina por Griffiths.

$C^5H^{12}NO^4$

(Trimetilbetaína?)

En 1891 presentó Armando Gautier á la Academia de Ciencias de París (1) una nota de Griffiths indicando el resultado por él obtenido en sus estudios sobre la orina de los escarlatinosos. Por su procedimiento especial había obtenido de ésta una base sólida, blanca, cristalina, muy soluble en el agua, y de reacción alcalina débil, que se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato cristalizable, el cual, disuelto en agua, precipita en blanco con el *ácido fosfotúngstico:* en blanco amarillento con el *ácido fosfomolíbdico* y con el *reactivo de Nessler*, y en amarillo con el *ácido pícrico*. Precipita también con el *cloruro áurico*, formando una sal doble que cristaliza á la larga. El cloroplatinato contiene 27,67 por 100 de platino y 3,93 de nitrógeno.

Gautier mismo ha aislado, de los cultivos puros en gelatina del *Micrococcus scarlatinæ*, una base idéntica á la extraída por Griffiths que acabamos de estudiar.

La fórmula de ésta, según el análisis hecho por su descubridor, corresponde á las cifras $C^5H^{12}NO^4$, que coinciden precisamente con la fórmula de la *trimetilbetaína*, que puede representarse del modo siguiente:

$$(CH^3)^3 \equiv N \begin{cases} COH - CO - OH \\ OH. \end{cases}$$

Por esta razón la estudiamos en este sitio, aunque todavía falten datos precisos acerca de sus modificaciones y los productos de su descomposición que podrían precisar más su naturaleza.

Carecemos de datos fijos sobre su acción fisiológica, á lo menos en la fecha en que cerramos esta breve descripción.

Base extraída de la orina de los enfermos de erisipela, por Griffiths.

$C^{11}H^{13}NO^3$.

(Trimetilanisobetaína?)

Esta base, á la que su autor llama *erisipelina*, ha sido descu-

(1) *Compt. Rend. Ac. Sc.*, t. CXIII, pág. 656, 1891.

bierta en 1891, por Griffiths, en la orina de los erisipelatosos, y extraída por el procedimiento general que en otro lugar, y á propósito de la glicociamidina, hemos expuesto con detenimiento. Según este profesor, no existe en la orina normal, siendo producto exclusivo del estado patológico que constituye la erisipela. Hasta el presente desconocemos si Griffiths ha tratado de aislar esta base de los cultivos puros del *Micrococcus erisipelatis* de Fehleisen y Oth; causa, al parecer, de esta afección, lo que hubiera constituído un dato de positiva importancia, aunque suponemos que seguramente se ocupará de ello.

La erisipelina es una base sólida, blanca, cristalina, formando laminillas ortorrómbicas, solubles en agua, de sabor indeterminado y de débil reacción alcalina.

Se combina con el ácido clorhídrico, dando un clorhidrato sólido, blanco, cristalino y delicuescente, cuya solución acuosa precipita en copos blancos con el *cloruro mercúrico;* en amarillo, después de algún tiempo, pues el precipitado es algo soluble, con el *ácido pícrico:* en blanco amarillento con los ácidos *fosfomolíbdico, fosfotúngstico* y *tánico*, y en amarillo, aunque difícilmente, con el *cloruro de oro.*

El cloruro zíncico da con la solución de su clorhidrato un precipitado granujiento que, por la acción del calor, se disuelve parcialmente en el agua, descomponiéndose, en parte también, al mismo tiempo.

El reactivo de Nessler precipita en verde las soluciones de erisipelina.

Analizada la base por Griffiths, resulta estar constituída, en 100 partes, por

Carbono	63,60
Hidrógeno	6,57
Nitrógeno	6,64
Oxígeno	23,19;

cantidades que corresponden á la fórmula $C^{11}H^{13}NO^{3}$, con muy pequeña separación de las cifras teóricas.

El clorhidrato de erisipelina se combina con el cloruro platínico, dando una sal doble, cristalizable en agujas prismáticas, amarillas, que contienen, en 100 partes, 23,84 de platino y 3,39 de nitrógeno.

Aunque Griffiths no asigna constitución á la base que estudiamos, su fórmula empírica coincide precisamente con la propia de la *trimetilanisobetaína;* razón por la cual, y aunque comprendamos que en modo alguno, y por sí sola, esta coincidencia pueda ser un argumento de importancia, la estudiamos en este lugar, por proceder con algún orden en nuestra exposición.

Oxibetaínas.

$C^5H^{12}N^2O^4$ y $C^7H^{18}N^2O^6$.

Estas bases han sido obtenidas por Gabriel Pouchet durante los trabajos que desde 1880 viene practicando sobre las bases que forman el objeto de la presente Memoria. Las ha separado, siguiendo un procedimiento muy semejante á los de Stass y Dragendorf, de las aguas residuarias procedentes del tratamiento industrial, por el acido sulfúrico diluído, de los despojos de huesos, carnes y desperdicios de todas clases (1).

Las dos bases obtenidas, y que han podido ser separadas por la diferente solubilidad en el alcohol de sus cloroplatinatos respectivos, tienen los siguientes caracteres:

Una, la que corresponde á la fórmula $C^5H^{12}N^2O^4$, está constituída por agujas finas, que se agrupan, formando á modo de pinceles. Su cloroplatinato es soluble en el alcohol é insoluble en el éter, el cual le hace separarse de su solución alcohólica, bajo la forma de un polvo amarillo.

La otra, la que, según Pouchet, debe formularse $C^7H^{18}N^2O^6$, cristaliza en prismas gruesos y cortos, que pardean por la acción de la luz: su cloroplatinato es soluble en el alcohol concentrado, y se deposita bajo la forma prismática por evaporación de este disolvente.

Las dos se combinan con el ácido clorhídrico, formando clorhidratos en cristales confusos, sedosos y alterables por un exceso de ácido ó por su exposición al aire, cuyas soluciones dan las reacciones generales de los alcaloides; debiendo hacerse notar que el precipitado que produce el fosfomolibdato de sodio se reduce rápidamente y se disuelve en amoníaco, resultando un líquido azul; reacción que ofrece también la aconitina.

---

(1) *Monit. Sc. du Dr. Querneville,* 1884, pág. 253.

Según Gautier y el mismo Pouchet, estas dos bases deben considerarse como oxibetaínas. Guareschi considera como muy probable que deban su origen á la acción del ácido sulfúrico sobre las primeras materias de que proceden.

Las dos son sumamente venenosas: inyectadas en las ranas, producen la parálisis con supresión de los movimientos reflejos: la muerte sobreviene con el corazón *en sístole*.

Gadinina.

$C^7H^{17}NO^2$.

Brieger ha encontrado esta base en las aguas madres de las que había separado el cloroplatinato de muscarina, durante sus trabajos sobre los productos de la putrefacción de la carne fresca del abadejo menor *(Gadus callarias)*, y en los llevados á cabo para aislar la mitilotoxina. No le ha sido posible obtener el alcaloide libre de toda combinación.

El cloroplatinato, que corresponde á la fórmula $(C^7H^{17}NO^2HCl)^2PtCl^4$, se presenta bajo la forma de pajitas de color amarillo de oro, difícilmente solubles en el agua: contiene 27,90 de platino y 3,96 de nitrógeno por 100 (28 y 4 respectivamente, según Brieger). Se funde á +214°.

Descompuesto este cloroplatinato por el hidrógeno sulfurado, se produce un clorhidrato que cristaliza en agujas gruesas, incoloras, solubles en el agua é insolubles en el alcohol, de la fórmula $C^7H^{17}NO^2.HCl$.

Este clorhidrato no se combina con el cloruro de oro para formar cloroaurato: disuelto en agua, da precipitados cristalinos con los ácidos *fosfotúngstico, fosfomolíbdico* y *pícrico*.

Constitución.— Si bien es poco conocida todavía, debemos citar aquí la observación de Brieger que hace notar que esta base difiere tan sólo en dos átomos de hidrógeno, que lleva de más, de su análogo el *ácido amido-œnantílico*, amida ácida perteneciente á la serie alifática de Fittig. La fórmula de constitución de la gadinina puede ser muy bien, por lo tanto, la siguiente:

$$(C^2H^5)^3 \equiv N \begin{matrix} \diagup CO^2H \\ \diagdown H, \end{matrix}$$

que representa una *oxitrietilamina*.

Guareschi, partiendo del supuesto de que la fórmula de la gadinina libre puede ser también $C^7H^{18}NO^2.OH$, aunque no indica las razones en que se apoya, cree que acaso pueda representarse por un esquema análogo al de la isomuscarina; esquema que resultaría:

$$\begin{matrix} C^2H^5 \diagdown & & \diagup CH^2-CH-OH-CH^2-OH \\ CH^3 - & N & \\ CH^3 \diagup & & \diagdown OH; \end{matrix}$$

$$\text{ó bien } (CH^3)^3 \equiv N \begin{matrix} \diagup CH^2-CH^2-CHOH-CH^2-OH \\ \diagdown OH. \end{matrix}$$

Mientras otra cosa no se demuestre, creemos más ajustada á la exactitud la fórmula de Brieger, admitiendo como esquema que dé una idea de la constitución de la gadinina el primeramente expuesto, ó sea el que la representa como una *oxitrietilamina.*

Acción fisiológica.—Esta base, al menos así resulta de las experiencias con ella practicadas, no parece tener acción tóxica marcada.

Para terminar cuanto podemos citar acerca de la gadinina, recordaremos las cuestiones que promovió y la discusión empeñada que produjo, hace algunos años, la aparición, en diferentes mercados de Europa, de una suerte de bacalao salado que presentaba numerosas manchas rojas, y al que se supuso una acción nociva determinada; de tal modo, que el Comité Consultivo de Higiene Pública de Francia aconsejó se prohibiera su venta, lo que efectivamente se llevó á cabo.

Por aquel entonces se recordaron multitud de accidentes debidos á la ingestión de esta clase de alimento en estado de mala conservación; entre ellos merecen citarse, por su importancia, los siguientes:

El observado por Marechal en 1866, que produjo ciento treinta enfermos.

El citado por Hermann, en San Petersburgo, en 1878, que examinó ciento ocho intoxicados por el bacalao fresco y salado.

El estudiado por Schaumont, también en 1878, en la legión extranjera de Argelia, que por entonces se hallaba en Sidi-Bel-Abbés (Orán), la cual tuvo ciento veintidós enfermos en un día de Viernes Santo, á consecuencia de la ingestión de este alimento.

El referido por Heckel, como ocurrido en Marsella, en el mismo año de 1878.

El de Bertherand, en Argel (1884).

El descrito por Béranger-Féraud, y observado por él en la división naval de Lorient en 1884, y el de Millet, médico del regimiento núm. 112 de infantería, que tuvo cerca de cien enfermos en Ajaccio (Córcega) en 1886, por consecuencia del consumo de una porción de bacalao mal conservado.

En nuestra opinión, se ha confundido con bastante frecuencia el bacalao rojo con el bacalao en mal estado de conservación. El primero, estudiado con gran detenimiento por Bertherand, Mauriac, Layet, Artigalas y Ferré, no es nocivo, siempre, como dice el ya citado Mauriac, que el pescado tenga el olor, el sabor y la consistencia normales: el organismo á que debe ese color es el *Clathrocystis roseo-persicina* de Cohn, llamado también *Bacterium rubescens* por el distinguido embriólogo inglés Ray-Lankester, *Coniothecium sanguineum* y *Coniothecium Bertherandi* por algunos otros, siendo el nombre más generalmente admitido el primero.

El bacalao averiado y en mal estado de conservación sí tiene una acción nociva marcada, y los síntomas de la intoxicación son los que corresponden y caracterizan verdaderamente á la muscarina ó á alguna base putrefactiva de las muchas que hay de análoga energía fisiológica. Arnould lanza la idea, que no parece desprovista del todo de fundamento, de que acaso la ptomaina que hace tóxico el bacalao averiado sea la misma que el profesor Anrepp, de Karkow, ha encontrado en el sollo salado, y de la cual nos ocuparemos en su lugar correspondiente.

Mitilotoxina.

$C^6H^{15}NO^2$.

Hace algunos años leyó Virchow en la Academia de Medicina de Berlín un trabajo acerca de varios casos de intoxicación por las almejas, estudiados por él en el puerto alemán de Wilhemshaven; casos sucedidos del modo siguiente:

Habiendo entrado en uno de los fondeaderos de reparación de ese puerto dos buques, los obreros encargados de limpiar sus fondos hallaron unidas á éstos gran cantidad de almejas, que separaron y llevaron á sus casas para emplearlas como alimento: al poco tiempo de ingerirlas, diez y nueve personas se sintieron atacadas de

síntomas de intoxicación que produjeron la muerte de cuatro de ellas á los cuarenta y cinco minutos, y de tres más algunas horas después. El cuadro sintomatológico observado, debiéndose tener presente que alguno de los individuos intoxicados no comió más que cinco ó seis de aquellos moluscos, consistió en dentera; pinchazos y hormigueo en las extremidades; excitación análoga á la producida por el alcohol; pulso algo frecuente; temperatura normal; dilatación pupilar, sin trastornos en la visión; movimientos convulsivos en las manos; gran debilidad en las extremidades inferiores; y en el último período, enfriamiento general, angustia y opresión, conservando los enfermos el conocimiento íntegro hasta el último momento. No hubo ni dolor de cabeza ni diarrea. Schmidtmann, médico de Wilhemshaven, que observó todos los casos, en unión de Virchow, cree que la muerte, en éstos, fué producida por una parálisis de los centros motores.

Practicada la autopsia, se observaron las siguientes alteraciones: los vasos del epiploon mayor distendidos por la sangre; el corazón reblandecido, con notable depresión de las paredes ventriculares; la sangre, de color obscuro, se enrojecía visiblemente al ponerse en contacto del aire, recobrando su color obscuro al substraerla de nuevo á la acción de este agente; persistiendo algunos días esta curiosa propiedad de los glóbulos de almacenar el oxígeno.

Tubo intestinal con todos los signos de una enteritis aguda, lo que parece confirmar la acción irritante del agente tóxico.

Bazo muy abultado, con gran tumefacción, que no se hallaba en relación con el tiempo transcurrido desde la muerte: en los cortes transversales de este órgano se observaban muy prominentes los folículos, y rodeados de una aureola de un color rojo viscoso.

El hígado se presentaba en el mismo estado hecho notar por Virchow en las mujeres fallecidas de fiebre puerperal, y designado con el nombre, por el mismo patólogo, de *tumefacción hemorrágica del hígado.*

Riñones con los corpúsculos y vasos repletos de sangre; carácter que también presentaba el cerebro.

Como dato para la historia de este envenenamiento, debe tenerse presente que ninguno de los dos buques, causantes involuntarios de estos desgraciados accidentes, tenía el forro de cobre; causa á la

que muchos han atribuído algunos casos de intoxicación por las almejas, ostras y otros moluscos.

Se trató de precisar la especie zoológica á que pertenecían las almejas ingeridas: Schmidtmann cree que se pueden distinguir dos clases: las ordinarias del fondeadero, que son de cáscara más obscura que las del mar libre, y que conservan menos, después de hervidas, el sabor; y las del mar, que son de cáscara más clara y dura, atribuyendo á las segundas una acción tóxica mayor. Esta observación no tiene importancia, pues se ha demostrado después que las recogidas en los costados del aviso de la Marina imperial *Osser*, de estación permanente en el puerto de Wilhemshaven, son tan venenosas como las otras; y otro tanto puede decirse de la indicación hecha por Lomeyer, de Emden, y apoyada por Tilhard, Schultze y Martens, de que la especie importada por los barcos de altura, que es el *Mytilus striatus*, es la venenosa, y distinta de la que de ordinario vive en los fondeaderos, que es el *Mytilus edulis*.

Se practicaron repetidas investigaciones bacteriológicas, sin resultado positivo alguno.

Salkowski trató después de examinar la naturaleza química de los principios contenidos en las almejas causantes de los envenenamientos: para esto las trató por el alcohol solo, el alcohol acidulado con ácido clorhídrico y el agua, obteniendo de cada tratamiento diferentes extractos de muy diverso poder tóxico, con los cuales practicó inyecciones subcutáneas en ranas y conejos, observando que estaba dotado el más activo, que era el alcohólico, de una acción enérgica parecida á la del curare, que principalmente se ejercía sobre los centros motores, siendo debida la muerte probablemente á la acumulación en la sangre del ácido carbónico. Un centímetro cúbico del referido extracto alcohólico, en el cual no había más que cinco miligramos de substancia activa, bastaba para producir la muerte de un animal de un kilogramo de peso.

Salkowski no llegó á aislar el principio activo de las referidas almejas (principio que, según Wolff, se encuentra localizado en el hígado del animal, de preferencia á las otras vísceras), puesto que, si bien obtuvo de la solución del extracto alcohólico un precipitado amarillo empleando el cloruro platínico, ese precipitado, al ser descompuesto por el hidrógeno sulfurado, resultaba inactivo. En opinión de este químico, se trataba de una base volátil, apoyán-

dose en el hecho, por él observado, de que, si se hervía ó se evaporaba en baño de maría el líquido que la contenía, con un poco de carbonato de sosa desaparecía aquélla; cosa que, por otra parte, nada tiene de extraño.

Brieger practicó varios estudios sobre estos moluscos, obteniendo datos más positivos que los de Salkowski: empleando su procedimiento especial, consiguió aislar cuatro substancias, que son las siguientes:

Una, no tóxica, perteneciente, al parecer, al grupo de la colina.

Otra, separable por el cloruro de oro, y que determina una gran hipersecreción salival é intestinal.

Otra, parecida á las substancias resinosas, parduzca y con acción tóxica no muy enérgica.

Y, por último, otra, que es la que mejor pudo estudiar Brieger, á la que llamó *mitilotoxina*, base que responde á la fórmula $C^6H^{15}NO^2$; cuyo clorhidrato, $C^6H^{15}NO^2,HCl$, cristaliza en tetraedros que pardean por la exposición al aire; que da las reacciones generales de los alcaloides, y cuyo cloroaurato se funde á $+182°$.

Es sumamente venenosa, y posee las propiedades curarizantes indicadas por Salkowski, Schmidtmann y Virchow; propiedades que, efectivamente, pierde cuando se la calienta con el carbonato sódico: (de tal modo, que el primero de estos autores recomienda, para quitar al cocimiento de las almejas su acción venenosa, añadir al agua en que se hierven, en el momento de la ebullición, de tres á tres y medio gramos de aquella sal por litro de agua empleada). La mitilotoxina tiene un olor desagradable, que se desarrolla todavía más por la acción de la potasa.

Schmidtmann cree que las propiedades tóxicas de estas almejas dependen de un estado particular de las mismas, que acaso sea una especie de autointoxicación accidental, y que constituye un estado pasajero, según las condiciones de vida en que se encuentren. Ha hecho una experiencia, que parece concluyente, en este sentido, y que consistió en tomar almejas enteramente inofensivas y colocarlas en el fondeadero de reparaciones del puerto: al cabo de algún tiempo eran tan tóxicas como las otras: estas mismas, vueltas á las aguas libres de la rada, perdieron bien pronto esas propiedades que accidentalmente habían adquirido.

Virchow, inclinándose á esta explicación, recuerda el caso, con frecuencia observado en los mares del Japón, de que existen, en determinadas épocas del año, peces que son venenosos y que no lo son en otras, y pregunta si acaso no sucedería lo mismo con las almejas; bien que pudiera contestarse á esta pregunta sin más que tener presentes las modificaciones que en sus propiedades ordinarias experimentan los peces en ciertas épocas fisiológicas en que llevan á cabo funciones tan importantes como el desove, por ejemplo.

Constitución.—La mitilotoxina es una base cuaternaria, pues cuando se la destila con potasa desprende trimetil-amina. Brieger cree que esta base es un derivado metilado de la betaína, cuerpo que se encuentra en abundancia en los moluscos: su fórmula de constitución sería entonces, siendo la de la betaína

$$\begin{array}{l} (CH^3)^3{\equiv}N \text{———} O \\ \qquad\quad\; | \qquad\quad | \\ \qquad\;\; CH^2\text{—}C{=}O, \end{array}$$

la siguiente (de la cual resulta que la mitilotoxina no es otra cosa que la tetra-metil-betaína):

$$\begin{array}{l} (CH^3)^3{\equiv}N \text{————} CH^3 \\ \qquad\quad\; | \qquad\qquad | \\ \qquad\;\; CH^2\text{——}CO\text{—}OH. \end{array}$$

Guareschi, admitiendo para esta base la constitución que acabamos de exponer, pero considerándola con un átomo más de oxígeno, cree que puede formularse del modo siguiente:

$$(CH^3)^3{\equiv}N \begin{cases} CH\text{—}CH^3\text{—}CO^2H \\ OH \end{cases} = C^6H^{15}NO^3.$$

GRUPO 5.°

Bases xánticas.

Las bases que incluímos y vamos á estudiar en este grupo, constituyen uno de importancia por su producción, los órganos en que se encuentran y la profusión con que se hallan distribuídas en el organismo. Forman una familia sumamente natural por su comunidad de origen, analogía de sus reacciones y presencia, probable al menos, en su molécula de un núcleo idéntico.

Estas bases ofrecen las siguientes propiedades generales:

Son compuestos poco enérgicos, pero de acción alcalina bien marcada; algunas, al mismo tiempo funcionan como ácidos débiles. Se combinan con el ácido clorhídrico, formando clorhidratos cristalizables, y éstos á su vez se unen con el cloruro platínico, dando origen á la producción de cloroplatinatos que no se disocian por la acción del calor sobre sus soluciones acuosas.

Estas precipitan en el acetato de cobre, si bien unas lo hacen en caliente y otras en frío: muchas lo hacen con el acetato de plomo amoniacal.

Generalmente, y en solución neutra ó alcalinizada por el amoníaco, precipitan por el nitrato de plata, formando un compuesto argéntico soluble en el ácido nítrico en caliente, y que se separa de esta disolución por enfriamiento.

La mayor parte dan la reacción de Weidel, que consiste en calentar la substancia que se ensaya con agua de cloro que contenga vestigios de ácido nítrico; evaporar después la mezcla hasta sequedad y hacer actuar los vapores de amoníaco sobre el residuo que resulte, obteniéndose una coloración que oscila, según la base, entre el rosa pálido y el rojo de sangre.

Fundidas con los álcalis todas estas substancias, pierden la mayor parte de su nitrógeno al estado de cianógeno; lo que se explica fácilmente, puesto que todas contienen el grupo CNH, siendo una de ellas, la llamada *adenina*, un polímero de aquél.

Calentadas con los álcalis y agua no dan, por lo general al menos, urea al hidratarse; no se pueden considerar por esta razón como verdaderas ureidas, á las que, sin embargo, se aproximan mucho.

Todas presentan gran estabilidad, pudiendo pasar de uno á otro cuerpo de los comprendidos en este grupo, como sucede en el úrico, sin que se altere el núcleo carbonado fundamental, que puede formularse $C^5H^4N^4$, como se puede ver por las siguientes fórmulas:

Adenina....................	$C^5H^4N^4$—NH.
Guanina....................	$C^5H^4N^4$—NH.O.
Hipoxantina................	$C^5H^4N^4$—O.
Xantina....................	$C^5H^4N^4$—O^2.

El ácido úrico puede formularse $C^5H^4N^4—O^3$.

Este tránsito de uno á otro cuerpo ha sido demostrado práctica-

mente, puesto que, por oxidación de la guanina, se ha obtenido la xantina, y por reducción de ésta se ha formado la hipoxantina. La estabilidad de este núcleo la compara Hugonnencq. con mucha razón, á la que ofrece el núcleo pirídico en las bases de cuyá composición forma parte.

Todas estas bases derivan, según Kossel, de las nucleínas, á las que se encuentran unidas en el núcleo de las células.

Finalmente: todos estos cuerpos, evaporados en presencia del ácido nitrico, dan un residuo amarillento, que con los álcalis se colorea en anaranjado, y algunas veces en púrpura, que desaparece pronto. Esta reacción y la de Weidel separan perfectamente estas bases de las creatínicas.

Constitución.—Las bases xánticas pueden considerarse como íntimamente relacionadas con el ácido úrico.

La hipoxantina, la adenina y la xantina, calentadas en tubos cerrados con ácido clorhídrico, dan amoniaco, ácidos carbónico y fórmico y glicocola, en virtud de las siguientes reacciones:

$$\underbrace{C^5H^5N^5}_{\text{Adenina.}} + 8H^2O = 4NH^3 + CO^2 + 2CH^2O^2 + \underbrace{C^2H^5NO^2}_{\text{Glicocola.}}$$

$$\underbrace{C^5H^4N^4O}_{\text{Hipoxantina.}} + 7H^2O = 3NH^3 + CO^2 + 2CH^2O^2 + \underbrace{C^2H^5NO^2}_{\text{Glicocola.}}.$$

$$\underbrace{C^5H^4N^4O^2}_{\text{Xantina.}} + 6H^2O = 3NH^3 + 2CO^2 + CH^2O^2 + \underbrace{C^2H^5NO^2}_{\text{Glicocola.}}.$$

Iguales productos se obtienen, según Strecker, calentando en tubos cerrados á +160—170° el ácido úrico con el ácido iodhídrico:

$$\underbrace{C^5H^4N^4O^3}_{\text{Acido úrico.}} + 5H^2O = 3NH^3 + 3CO^2 + C^2H^5NO^2.$$

La guanina, $C^5H^5N^5O$, sometida á una oxidación y una hidratación simultáneas, se desdobla, no como lo hace el ácido úrico, en urea y ácidos parabánico y carbónico, sino en guanidina y los dos ácidos últimamente citados.

Si se admiten, como es en el día indudable, para la urea, la guanidina y el ácido parabánico las fórmulas de constitución

$$\underbrace{CO = \left\langle \begin{matrix} NH^2 \\ NH^2 \end{matrix} \right.}_{\text{Urea.}} \qquad \underbrace{NH = C \left\langle \begin{matrix} NH^2 \\ NH^2 \end{matrix} \right.}_{\text{Guanidina.}} \qquad \underbrace{CO \left\langle \begin{matrix} NH - C = O \\ \quad\quad\ | \\ NH - C = O, \end{matrix} \right.}_{\text{Acido parabánico.}}$$

veremos que la fórmula de la guanina debe representarse del modo siguiente:

$$
\begin{array}{ccccc}
 & & \mathrm{NH-C-NH} & & \\
 & / & \| & \backslash & \\
\mathrm{HN=C} & & \mathrm{C} & & \mathrm{C=O,} \\
 & \backslash & \| & / & \\
 & & \mathrm{NH-C-NH} & &
\end{array}
$$

que recuerda perfectamente la atribuída por Medicus y Fischer al ácido úrico:

$$
\begin{array}{cccccc}
 & & \mathrm{NH-C-NH} & \backslash & & \\
 & / & \| & & \mathrm{C=O} & \\
\mathrm{O=C} & & \mathrm{C-NH} & / & & \\
 & \backslash & \| & & & \\
 & & \mathrm{NH-C=O.} & & &
\end{array}
$$

Admitida esta fórmula para la guanina, se comprende perfectamente su desdoblamiento en ácidos carbónico y parabánico y en guanidina; para lo cual necesita que concurran á la reacción una molécula de agua y tres átomos de oxígeno.

$$
\begin{array}{ccccc}
 & & \mathrm{NH-C-NH} & & \\
 & / & \| & \backslash & \\
\mathrm{HN=C} & & \mathrm{C} & & \mathrm{C=O} + \mathrm{H^2O} + 3\mathrm{O} = \\
 & \backslash & \| & / & \\
 & & \mathrm{NH-C-NH} & &
\end{array}
$$

$$
\underbrace{\mathrm{NH=C}\begin{array}{l} / \mathrm{NH^2} \\ \backslash \mathrm{NH^2} \end{array}}_{\text{Guanidina.}} + \underbrace{\mathrm{O=C}\begin{array}{l} / \mathrm{NH-CO} \\ \qquad\quad | \\ \backslash \mathrm{NH-CO} \end{array}}_{\text{Acido parabánico.}} + \mathrm{CO^2}.
$$

El mecanismo, si se nos permite la frase, de este desdoblamiento consiste en separarse el grupo formado por el radical HN=C unido á los dos NH, saturándose las dos dinamicidades que resultan libres por dos átomos de hidrógeno de la molécula de agua que interviene en la reacción, y originándose así la guanidina; separándose el carbono intermedio de la cadena central carbonada al estado de ácido carbónico, y soldándose los dos carbonos extremos de esta misma cadena central, fijando al mismo tiempo dos átomos de oxígeno para formar el ácido parabánico.

La guanina da, bajo la influencia del ácido nitroso, xantina; en igualdad de condiciones, la guanidina da urea.

$$\begin{array}{ccccc} & & \mathrm{NH-C-NH} & & \\ & / & \| & \backslash & \\ \mathrm{HN=C} & & \mathrm{C} & & \mathrm{C=O+NO^2H=} \\ & \backslash & \| & / & \\ & & \mathrm{NH-C-NH} & & \end{array}$$

Guanina.

$$\begin{array}{ccccc} & & \mathrm{NH-C-NH} & & \\ & / & \| & \backslash & \\ \mathrm{O=C} & & \mathrm{C} & & \mathrm{C=O+N^2+H^2O.} \\ & \backslash & \| & / & \\ & & \mathrm{NH-C-NH} & & \end{array}$$

Xantina.

$$\underbrace{\mathrm{HN=C}\begin{array}{l}\diagup \mathrm{NH^2} \\ \diagdown \mathrm{NH^2}\end{array}}_{\text{Guanidina.}} \mathrm{+NO^2H=} \underbrace{\mathrm{O=C}\begin{array}{l}\diagup \mathrm{NH^2} \\ \diagdown \mathrm{NH^2}\end{array}}_{\text{Urea.}} \mathrm{+N^2+H^2O.}$$

Los agentes reductores transforman la xantina en sarcina ó hipoxantina, separando uno de los dos átomos de oxígeno que aquélla tiene: la fórmula de esta última base es, por lo tanto,

$$\begin{array}{ccccc} & & \mathrm{NH-C-NH} & & \\ & / & \| & \backslash & \\ \mathrm{H-C} & & \mathrm{C} & & \mathrm{C=O.} \\ & \backslash\backslash & \| & / & \\ & & \mathrm{N—C-NH} & & \end{array}$$

Si, por otra parte, se recuerda que la adenina no se diferencia de la hipoxantina más que, en vez de contener uno de oxígeno como ésta, tiene el radical divalente NH de más, y que la transformación de aquella base en ésta se efectúa por la acción oxidante del ácido nitroso, se deducirá para la adenina la fórmula de constitución

$$\begin{array}{ccccc} & & \mathrm{NH-C-NH} & & \\ & / & \| & \backslash & \\ \mathrm{H-C} & & \mathrm{C} & & \mathrm{C-NH.} \\ & \backslash\backslash & \| & / & \\ & & \mathrm{N—C-NH} & & \end{array}$$

Todas estas fórmulas, bien estudiadas, indican además las relaciones que estos cuerpos ofrecen con las diureidas del grupo úrico;

demuestran su función á la vez ácida y alcalina, y explican la facilidad con que suministran, bajo la acción de los álcalis ó del calor, los grupos C=N— y CNH, facilidad que precisamente constituye uno de sus caracteres.

Las fórmulas propuestas por Fischer en la notable memoria por él publicada en los *Annalen der Chemie und Pharmacie* (t. 216, página 313) para estas substancias difieren un tanto de las de Gautier, si bien las razones fundamentales en que las apoya, y las conclusiones por él deducidas, vienen á ser casi las mismas. Véanse algunas de estas fórmulas:

```
H—N— C = N \                  H—N— C = N \
   |    |     \ O                |    ||     \ O.
O=C    C—NH /               H—N=C    C —NH /
   |    ||                        |    ||
H—N— CH                       H—N— CH
```

Xantina. Guanina.

La deducción final que hace Guareschi, siguiendo á Fischer, y aceptada también por Gautier, es que las bases xánticas son verdaderos compuestos de cadena cerrada, derivados todos de un núcleo exacarbodiazoico que puede formularse

```
— C — N /
  ||      \
  C         C=,
  ||      /
— C — N <
          \
```

y que corresponde á la metadiazina ó piramidina.

Empezaremos el estudio de las bases xánticas por la que á continuación enunciamos con el nombre de

Adenina.

$C^5H^5N^5$.

Base descubierta en 1885 por Kossel en el páncreas, y estudiada completamente por este autor en una Memoria que publicó en 1886 (1).

(1) *Berich. d. deuts. Chem.*, 1885, Enero 26, y *Zeits, für phys. Chem.*, 1886, Marzo, 11.

Posteriormente ha sido hallada en el té, en el riñón, las glándulas linfáticas (Kronecker); el hígado; la levadura de cerveza; la orina de los leucocitémicos (Stadthagen); los derrames serosos de la pleura (Naunyn), etc., etc. En general puede extraerse de todos los tejidos animales ó vegetales que contengan nucleína.

El procedimiento propuesto por Kossel para obtener esta base es el siguiente, tal y como en el día se practica. Consiste en hervir durante tres ó cuatro horas, en 200 litros de agua acidulados con $0^{gr},53$ de ácido sulfúrico concentrado, 27 kilogramos de páncreas de buey, dividido muy menudo. El líquido ácido, filtrado, se satura con agua de barita concentrada y fría, procurando no añadir un exceso; se filtra; y el líquido, reducido al décimo de su volumen primitivo por concentración, se precipita con una solución amoniacal de nitrato de plata que separa la adenina, mezclada con la guanina y la hipoxantina. El precipitado se recoge, lava y descompone, interpuesto en agua, por el hidrógeno sulfurado gaseoso; se filtra el líquido; se añade un pequeño exceso de amoníaco, que determina la precipitación de la guanina y de la mayor parte de la adenina, mientras que el resto de ésta, en muy corta cantidad, y la hipoxantina permanecen en disolución.

El precipitado mixto de adenina y guanina se trata en caliente por el ácido clorhídrico diluído; por enfriamiento se obtiene primeramente un depósito de clorhidrato de guanina, y por evaporación subsiguiente cristaliza el clorhidrato de adenina. El amoníaco permite extraer de él la base, que puede fácilmente purificarse por transformación en sulfato y nueva precipitación por el amoníaco.

La adenina se obtiene en cristales transparentes, aciculares, de uno á dos centímetros de longitud, que retienen tres moléculas de agua de cristalización; agua que pierden, volviéndose opacos, cuando se calientan á +110°. Estos cristales son muy poco solubles en agua fría (necesitando 1,086 partes de disolvente para una de cristales), siendo la solución neutra; se disuelven mejor en el agua caliente; son insolubles en el éter y cloroformo; muy poco en el alcohol cuando la base es pura, y solubles en el ácido acético cristalizable y en los ácidos en general, formando sales bien cristalizadas. Los álcalis no la disuelven, á excepción del amoníaco, ayudado por la acción del calor, que en estas condiciones la disuelve mejor que á la guanina y peor que á la hipoxantina.

A +220° se sublima sin descomponerse, dando por condensación un sublimado blanco, ligero, que aparece en agujas microscópicas. A +250° se descompone parcialmente, desprendiendo un olor fuerte á ácido cianhídrico.

Sus soluciones no precipitan por el acetato básico de plomo, haciéndolo en cambio con la barita, el cloruro zíncico en solución alcohólica, el ácido pícrico, el bicloruro de mercurio y los nitratos de mercurio y plata, siendo la fórmula del compuesto argéntico que forma $C^5H^3Ag^2N^5$.

Fundida la adenina con la potasa, da cianuro de potasio.

$$C^5H^5N^5+5KOH=5CNK+5H^2O.$$

El ácido nitroso la transforma en hipoxantina, integralmente, por la siguiente reacción:

$$C^5H^5N^5+NO^2H=C^5H^4N^4O+H^2O+N^2.$$

Su clorhidrato, que cristaliza en cristales monoclínicos, solubles en 41,9 partes de agua, tiene la fórmula $C^5H^5N^5.HCl.H^2O+{}^1/_2H^2O$. (Guareschi.)

El cloroplatinato $(C^5H^5N^5.HCl)^2PtCl^4$ constituye agujitas amarillas, que hervidas con agua se alteran, transformándose en un polvo amarillo, poco soluble, cuya fórmula es $C^5H^5N^5.HCl.PtCl^4$. La primera de estas dos sales contiene 28,94 de platino y 20,52 de nitrógeno por 100.

El picrato $C^5H^5N^5.C^6H^2(NO^2)^3OH+H^2O$. se presenta en hacecillos ó cristales aciculares, amarillos, que se precipitan, mezclando soluciones acuosas de adenina y de picrato de sodio, y que pueden cristalizarse por disolución en agua hirviendo: una parte de esta sal necesita 3,500 de agua fría para disolverse; y si á esta solución se añade un décimo de su volumen de otra concentrada y fría del mismo picrato de sodio, se separan las cinco séptimas partes del picrato de adenina que primitivamente contenía; propiedad aprovechada por Bruns para la dosificación de esta base, y que consiste en precipitar la solución en que existe, y que debe ser neutra, ó ligeramente ácida, con un exceso de solución concentrada de picrato de sodio: el precipitado se recoge sobre un filtro tarado, se lava con

agua fria, se seca á $+100^{\circ}$ y se pesa (1). En nuestra opinión, para hacer más exacto el método de Bruns deben hacerse las siguientes correcciones: añadir á este peso los $^{2}/_{7}$ que le correspondan para suplir la cantidad de adenina que queda sin precipitarse en estas condiciones, y además añadir á la cantidad obtenida de picrato, antes de deducir la de adenina á que corresponde, 0,028 gr. por cada 100 cc. de agua fria empleados en la loción, para rectificar el error debido á la solubilidad de esta sal en el agua fría.

La adenina, en presencia del ácido acético, precipita con el ferricianuro potásico.

Las soluciones acuosas se coloran en rojo intenso por el percloruro de hierro.

Si se hace hervir una solucion de adenina con otra, también acuosa, de ácido crómico, se depositan por enfriamiento, según Krüger, unas laminillas exagonales de bicromato de aquella base, de la fórmula $(C^5H^5N^5)^2H^2Cr^2O^7$, cuya formación puede considerarse como uno de los caracteres específicos de esta base.

Con el cloruro mercúrico forma varias combinaciones, una de las cuales, $C^5H^4N^5HgCl$, se obtiene haciendo hervir su solución con otra concentrada de aquella sal, bajo la forma de un precipitado granular de color blanco.

Varias fórmulas de constitución se han dado de esta base: la consignada por Hugonnencq, que es debida á Gautier y propuesta por él en sus primeros trabajos acerca de la constitución del grupo xántico,

```
              N = C—H
             /       \
   H—N = C            C = N—H
             \       /
      H—N = C — C = N—H;
```

la de Fischer, admitida por Guareschi en su último trabajo,

```
     H—N —— C = N \
        |       |        \ CH
   HN = C     C — N //
        |       ||
     H—N —— C,
```

(1) *Zeits für. physiol. Chem.* Tomo XIV, pág. 533.

y la consignada por Gautier en su *Química biológica*, últimamente publicada,

```
        NH— C —NH
       /    ||     \
H—C         C       C=NH,
       \\   ||     /
        N —— C —NH
```

que es la que, por las razones que hemos consignado brevemente al explicar la constitución de las bases de este grupo, admitimos hasta que argumentos de mayor fuerza nos hagan cambiar de opinión.

Guanina.

$C^5H^5N^5O$.

Fué descubierta en 1844 por Unger en el guano. Posteriormente ha sido hallada en la carne de los mamíferos, el pulmón, el hígado, el páncreas, los excrementos de las aves y de los insectos. Virchow ha demostrado su presencia en los cartílagos de los cerdos artríticos, y en la vejiga natatoria de los peces: hace pocos años, en 1886, Bosshard y Schultze (1) la han caracterizado mezclada con la hipoxantina y la alcantoina en los brotes jóvenes del plátano, la viña y algunos otros vegetales; lo que confirma el hecho, demostrado por Kossel, de que la nucleína se desdobla dando, entre otros productos, guanina y xantina. Todas las células de núcleo, en los dos reinos, pueden por lo tanto suministrar guanina y sus congéneres á consecuencia de ese desdoblamiento.

Para extraerla se recurre casi siempre al guano como primera materia, sometiéndole, hasta separación completa de los elementos solubles, á la acción de una lechada de cal hirviendo: se filtra y trata en seguida el residuo por una solución de carbonato sódico: al liquido resultante se añaden acetato de sosa y ácido clorhídrico, que determina la separación, bajo la forma insoluble de una mezcla de guanina y ácido úrico: esta mezcla se trata por el ácido clorhídrico hirviendo, que se combina con la guanina, formando un clorhi-

(1) *Berichte der. deustsch. Chem. Gess.*, Mayo, 1886.

drato soluble, del cual se separa la base por adición de amoníaco, hasta saturación exacta, sin que quede exceso de álcali.

La guanina libre es un polvo amorfo, blanco, muy poco soluble en el agua, siéndolo en cambio en el amoníaco, carácter que la distingue de la xantina y la sarcina ó hipoxantina, y en los ácidos.

Con las bases se une formando compuestos especiales. Con los ácidos se combina, y en el día son conocidos el clorhidrato, el sulfato, el nitrato y el picrato: este último muy poco soluble y cristalizable en escamas amarillas.

Con el cloruro mercúrico forma un cloromercurato de la fórmula $(C^5H^5N^5O.HCl)^2HgCl^2+H^2O$.

Con el ferricianuro de potasio da un precipitado en agujas cristalinas, de fórmula todavía no bien conocida.

Con el cloruro platínico forma un cloroplatinato, en cristales amarillo-anaranjados muy poco solubles, de la fórmula $(C^5H^5N^5O.HCl)^2PtCl^4+2H^2O$.

Bajo la influencia del ácido nitroso, la guanina se convierte en xantina, como lo indica la ecuación siguiente:

$$\underbrace{C^5H^4N^4O(NH)}_{\text{Guanina.}} + NO^2H = \underbrace{C^5H^4N^4O(O)}_{\text{Xantina.}} + N^2 + H^2O.$$

Por la acción oxidante de una mezcla de clorato potásico y ácido clorhídrico se transforma la guanina en guanidina y ácido parabánico, desprendiéndose ácido carbónico en virtud de la siguiente reacción:

$$\underbrace{C^5H^5N^5O}_{\text{Guanina.}} + H^2O + O^3 = \underbrace{CH^5N^3}_{\text{Guanidina.}} + \underbrace{C^3H^2N^2O^3}_{\text{Acido parabánico.}} + CO^2;$$

ó de otra manera:

$$C^5H^5N^5O + H^2O + O^3 = HN{=}C\begin{cases} NH^2 \\ NH^2 \end{cases} +$$

$$O{=}C\begin{cases} NH-C{=}O \\ \quad\quad\;\, | \\ NH-C{=}O \end{cases} + CO^2;$$

en la cual se ha apoyado Gautier para asignar á esta base la fórmula de constitución

```
          NH — C — NH
        /      ||      \
H — N = C      C        C = O;
        \      ||      /
          NH — C — NH
```

fundándose precisamente en esa transformación que se verifica sin más que separarse el grupo

```
        / NH —
HN = C <
        \ NH —,
```

que fija dos átomos de hidrógeno para saturar las dos dinamicidades que resultan libres en los dos grupos NH, formando la guanidina; separarse el carbono central, formando ácido carbónico, y saturarse recíprocamente los dos carbonos extremos, que resultan con tres dinamicidades sin satisfacer, dando así origen al ácido parabánico, previa la fijación en estos mismos carbonos de dos átomos de oxígeno.

Hipoxantina.

$C^5H^4N^4O$.

Esta base, llamada también *sarcina*, acompaña á la guanina en casi todos los tejidos animales, teniendo las dos bases por origen el desdoblamiento de la nucleína. Se encuentra no sólo en el hígado, el bazo (Scherer), los riñones, el cerebro, el tejido muscular (Strecker), etc., sino también en la economía vegetal: existe en los productos de la putrefacción de los albuminoides que contienen nucleína: Schutzenberger la ha extraído de los líquidos de la levadura de cerveza, y últimamente Salomón de la orina.

La hipoxantina puede obtenerse por la acción del bromo sobre la carnina, y mejor aún tratando el ácido úrico por el hidrógeno naciente, producido por la amalgama de sodio en contacto del agua:

$$C^5H^4N^4O^3+4H=2H^2O+C^5H^4N^4O.$$

Si se tiene en cuenta que Horbaczewski ha obtenido por su parte el ácido úrico partiendo de la glicocola y de la urea, se verá que la síntesis total de la hipoxantina es un hecho demostrado.

Por lo general se extrae la hipoxantina de las aguas madres,

de las que se ha separado la creatina, tratándolas por el acetato de plomo amoniacal, que precipita una corta cantidad de xantina que siempre llevan, y después añadiendo al líquido filtrado un exceso de acetato de cobre que separa la hipoxantina. El compuesto cúprico se disuelve en ácido nítrico hirviendo, y se añade nitrato de plata, que forma con la hipoxantina una combinación poco soluble, de la que se separa el metal por el hidrógeno sulfurado. El nitrato de la base que así se obtiene se descompone por el amoníaco, el cual la pone en libertad precipitándola.

Libre la hipoxantina ó sarcina, es un polvo blanco, de aspecto vagamente cristalino. Se disuelve en 300 partes de agua fría: en alcohol es muy poco soluble (1 : 1000).

En contacto de la potasa ó por destilación seca, desprende ácido cianhídrico.

Se une con los álcalis, y con los ácidos forma sales bien cristalizadas. Precipita por el nitrato de plata y el acetato de cobre en frío; en solución clorhídrica lo hace también con el cloruro de platino, y en solución nítrica con el ácido fosfomolíbdico. No precipita por el acetato de plomo amoniacal. Presenta todas las reacciones generales de los alcaloides.

Según Gautier, su fórmula de constitución es

```
          NH—C—NH
              ||     \
H—C           C       C=O,
    \\        ||     /
          N———C—NH
```

puesto que la hipoxantina no es más que la xantina, cuya fórmula damos en su lugar correspondiente, menos un átomo de oxígeno que pierde bajo la influencia de los agentes reductores.

Xantina.

$C^5H^4N^4O^2$.

Fué descubierta esta base en 1819 por Marcet, analizando un cálculo urinario, y analizada posteriormente por Liebig y Wöhler, que ya hicieron notar las relaciones que tiene con el ácido úrico. Después ha sido hallada y caracterizada en diferentes substancias y por diversos químicos, debiendo citar entre ellos á Scherer, Bence-

Jones, Stædeler, Cloëtta, Neukomm y Naunyn, que la han extraído de la orina, el páncreas, el cerebro, el hígado, la carne muscular del buey, caballo y pescados, y en el hígado del hombre en algunas afecciones de éste, siendo de mencionar su aparición abundante en la orina, después del uso de los baños sulfurosos, observada por Dürr. En 1862 la han extraído también Unger y Phipson del guano de las islas Jarwis, en el Océano Pacífico.

La xantina se forma del modo siguiente:

1.° Por desdoblamiento en la economía de la nucleína, ó bien bajo la influencia de los ácidos diluídos. (Kossel.)

2.° Por la acción del ácido nitroso sobre la guanina, siendo éste el procedimiento más conveniente para obtenerla:

$$C^5H^5N^5O + NO^2H = C^5H^4N^4O^2 + N^2 + H^2O.$$

3.° Reduciendo el ácido úrico por la amalgama de sodio (procedimiento de Reinecke), en virtud de la reacción siguiente:

$$C^5H^4N^4O^3 + H^2 = H^2O + C^5H^4N^4O^2.$$

4.° Por polimerización del ácido cianhídrico, procedimiento de Gautier, cuyo autor recomienda calentar á +145°, en tubos cerrados, una mezcla de agua, ácido cianhídrico y ácido acético en cantidad suficiente para saturar todo el amoníaco que se forma, quedando el líquido ligeramente ácido. Al mismo tiempo que la xantina se forman ácidos aldehídicos, azulmina y el homólogo superior de la xantina, ó sea la metilxantina. La parte insoluble en agua fría del producto de la reacción se agota por agua hirviente acidulada con ácido acético: al enfriarse estos líquidos, se forma un depósito que se disuelve en el ácido clorhídrico: se neutraliza la solución por amoníaco; se filtra y precipita en caliente por acetato de cobre: el precipitado se lava y descompone por el hidrógeno sulfurado, en presencia del agua hirviendo: se filtra, siempre hirviendo; se satura el líquido por amoníaco y se concentra: por enfriamiento se deposita primeramente metilxantina, que se separa, y después, por una nueva concentración, la xantina. Gautier representa la reacción, en virtud de la cual se produce esta importantísima síntesis, por la siguiente ecuación, en la que se prescinde expresamente de la azulmina, como producto secundario:

$$11.CNH + 4H^2O = \underbrace{C^5H^4N^4O^2}_{\text{Xantina.}} + \underbrace{C^6H^6N^4O^2}_{\text{Metilxantina.}} + 3NH^3.$$

Esta síntesis, que bajo ciertos aspectos puede aproximarse mucho á la de la piridina, hecha por Ramsay, es muy interesante, puesto que las dos reacciones demuestran bien con cuánta facilidad, como ya lo había indicado el mismo Gautier, da el ácido cianhídrico, al polimerizarse, cadenas cerradas; hecho análogo al de la condensación del acetileno para constituir la bencina.

Para extraer la xantina de la orina, Neubaüer añade á 50 litros de este líquido reciente agua de barita y nitrato bárico para precipitar los ácidos sulfúrico y fosfórico: se filtra el líquido; se evapora hasta consistencia siruposa, y se precipita por el nitrato de plata amoniacal: el precipitado que se forma, una vez recogido y lavado, se descompone por el hidrógeno sulfurado en presencia del ácido clorhídrico, obteniéndose por evaporación del líquido el clorhidrato de xantina.

Scherer y Strecker extraen la xantina de la carne muscular, tratando los líquidos, de los cuales se ha separado previamente la creatina, por el acetato de plomo amoniacal, que precipita la xantina y deja la hipoxantina ó sarcina en la disolución, de la cual á su vez puede retirarse ésta, como en su lugar veremos.

Si, por casualidad, la primera materia que se emplea no contiene más que xantina, como sucede, por ejemplo, con los cálculos urinarios de esta base, se la disuelve en la potasa y se la precipita en estado de pureza por el ácido carbónico gaseoso. Por desgracia, es muy poco frecuente el poder emplear este expeditivo y cómodo procedimiento.

Sea cual fuere el procedimiento que se haya seguido para su preparación, la xantina es un polvo blanco, amorfo, constituído por masas pequeñas y esféricas. Se disuelve en 14.000 á 14.500 partes de agua á +16°, y en 1.350 á 1.500 partes (según Almen), ó en 1.156 (según Scherer), del mismo disolvente hirviendo: es más soluble en los ácidos, en los álcalis y en el carbonato amónico; insoluble en el alcohol y en el éter; calentada se descompone, sin fundirse, dando ya, desde la temperatura de +150°, cianuro amónico, ó mejor, según Guareschi, un compuesto de la fórmula

$$CO^2.NH^3HCN-CN.$$

Tratada con el ácido clorhídrico y el clorato potásico, ó bien por ebullición con el agua de cloro, da aloxana y urea, según Fischer.

Calentada con ácido clorhídrico concentrado á +22°, da origen á la formación de ácido carbónico, amoníaco, glicocola y ácido fórmico.

Sus reacciones principales son las siguientes: precipita con el acetato de plomo amoniacal, pero no con el neutro.

Con el nitrato argéntico da un compuesto de la fórmula $C^5H^2Ag^2N^4O^2+H^2O$, que, como se ve, no es más que la sustitución, en una molécula de xantina, de dos átomos de hidrógeno por dos de plata.

Calentada la xantina con agua de cloro y una gota de ácido nítrico, y evaporada hasta sequedad, da un residuo amarillo que, expuesto á los vapores de amoníaco, se colorea en rosa (reacción de Weidel).

Evaporada esta base con el ácido nítrico, da un residuo amarillo, que toma con las bases, de preferencia la potasa, un color rosa amarillento, que por el calor pasa á rosa violado, que persiste poco tiempo (reacción general de las bases xánticas, que las distingue de las creatínicas).

Disolviendo la xantina en ácido nítrico diluído en la mitad de su volumen de agua, evaporando la mezcla, tratando el residuo gota á gota con la potasa hasta disolución completa, y evaporando de nuevo con cuidado hasta sequedad, se obtiene una masa de color azul indigo, que, en contacto del aire húmedo, pasa primero al púrpura, después al rosa, y por fin al amarillo.

Las soluciones de esta base precipitan por las de cloruro mercúrico y por las de acetato de cobre; pero debe tenerse presente que, por esta última, sólo á la temperatura de la ebullición; carácter importante que ha sido utilizado con frecuencia por Gautier, Schutzenberger y Destrem para separar esta base de las mezclas en que toma origen.

Con el ácido clorhídrico forma un clorhidrato que cristaliza en agujas sedosas ó en laminillas exagonales, y que con el cloruro platínico da una sal doble, cristalizada en prismas amarillos, de la fórmula $(C^5H^4N^4O^2HCl)^2PtCl^4$, que contiene 27,65 de platino y 15,64 de nitrógeno por 100.

Constitución.—Considerando Fischer que la xantina no es otra cosa que el ácido úrico, menos un átomo de oxígeno, y admitiendo para el ácido úrico la fórmula

```
H—N—    C—NH \
   |     ||      \ C=O
O=C      C—NH /
   |     |
H—N—     C=O,
```

representa la xantina por esta otra:

```
H—N——C= N  \
   |     |      \ CO
O=C      C—NH /
   |     ||
H—N——C—H.
```

Gautier, por su parte, considerando á la xantina derivada de la guanina por sustitución en ésta de un grupo divalente NH por un átomo de oxígeno, la asigna la fórmula siguiente, que es la que admitimos:

```
          NH—C—NH
        /    ||    \
O=C          C      C=O;
        \    ||    /
          NH—C—NH
```

siendo la de la guanina

```
            NH—C—NH
          /    ||    \
HN=C           C      C=O.
          \    ||    /
            NH—C—NH
```

PSEUDOXANTINA.

$C^4H^5N^5O$.

Ha sido encontrada y caracterizada por Gautier durante sus trabajos sobre las bases derivadas de la carne de los mamíferos, y muy especialmente la de buey. La ha separado de las aguas madres alcohólicas de la obtención de las bases creatínicas, que estudiamos en su lugar correspondiente, por precipitación con el acetato de cobre y descomposición ulterior de este precipitado por el hidrógeno sulfurado.

Es una substancia sólida, en polvo, de color amarillo de azufre claro, formado por grumos microscópicos crizados de puntas crista-

linas, poco solubles en frío y más en caliente, en el agua y el alcohol.

Se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato muy soluble, que, una vez cristalizado, se parece mucho al de hipoxantina. Los cristales de esta sal semejan piedras de afilar con grandes caras curvas en sus dos extremidades, que con frecuencia se reunen, constituyendo á modo de estrellas cortas, como sucede con el clorhidrato de hipoxantina.

Como la xantina y la hipoxantina, esta base se disuelve en los líquidos alcalinos diluídos.

La solución acuosa de este cuerpo es precipitada en caliente, como la de xantina, por el acetato de cobre, que forma un compuesto de color de gamuza.

El cloruro mercúrico precipita las soluciones de pseudoxantina, dando un compuesto blanco, denso y muy soluble en el ácido clorhídrico; el nitrato de plata determina la aparición de un sedimento gelatinoso, como el que en iguales condiciones da la xantina.

Como esta última, la base que estudiamos no precipita por el acetato de plomo neutro, pero sí por el amoniacal.

Tratada por el ácido nítrico, evaporada la mezcla y saturado el residuo amarillento por una solución débil de potasa, aparece una coloración rojo-anaranjada muy característica, que es, aparte de los demás ya citados, uno de los más importantes caracteres que distinguen á las bases xánticas.

Excepto la solubilidad, un poco mayor, y su forma cristalina, un poco mejor determinada, posee este cuerpo todas las propiedades físicas y químicas de la xantina, con la cual ha sido confundida con bastante frecuencia, sin embargo de ser distinta su composición. Existe, por lo tanto, un estrecho parentesco entre estas dos bases: así es que es posible que los cuerpos hallados en diferentes puntos del organismo y descritos como xantina no sean otra cosa que pseudoxantina; confirmando esta opinión, emitida por Hugounenq, el hecho positivo de no haber hallado Gautier en todo el curso de sus trabajos ni una sola vez la verdadera xantina.

Este mismo autor asigna á la pseudoxantina la siguiente fórmula esquemática:

$$HN{=}C\begin{matrix} \diagup NH - C - NH \diagdown \\ \qquad\quad \| \qquad\quad \\ \diagdown NH - C - NH \diagup \end{matrix}C{=}O,$$

que es la misma que la de la xantina, sin más diferencia que la desaparición en ésta del carbono central en el eje carbonado y la sustitución de un átomo de oxígeno en uno de los dos grupos CO extremos por el radical bivalente NH=.

Heteroxantina
ó
Metilxantina.

$C^6H^6N^4O^2$.

Ha sido encontrada esta base en la orina del perro, aunque en cantidad muy pequeña.

Se la puede separar de la paraxantina, con la que suele hallarse de ordinario, por medio del agua amonizada, que disuelve la metilxantina.

Esta se presenta bajo la forma de un polvo blanco, amorfo, poco soluble en el agua fría y bastante en la caliente, dando soluciones neutras. El amoníaco la disuelve con gran facilidad.

Precipita con el acetato de cobre en frío y con el acetato de plomo amoniacal. No la precipita el ácido pícrico.

Forma un clorhidrato muy poco soluble, que con el cloruro platínico se combina, dando origen á un cloroplatinato de la fórmula $(C^6H^6N^4O^2,HCl)^2PtCl^4$, que es cristalizable y que contiene 26,47 de platino y 15,02 de nitrógeno por 100.

Forma también con el cloruro mercúrico un cloromercurato cristalizable.

Con los álcalis da origen á combinaciones cristalinas poco solubles.

Gautier ha obtenido la metilxantina sintética calentando una mezcla, en proporciones convenientes, de ácido cianhídrico, agua y ácido acético á $+140^o$. La única diferencia que ofrece con la que procede del organismo, consiste en que ésta, como ya hemos dicho, precipita por el acetato de cobre *en frío*, y aquélla *no*.

La heteroxantina tiene una fórmula de constitución que puede representarse

$$
\begin{array}{ccccc}
 & N(CH^3) & -\,C\,- & NH & \\
/ & & \| & & \backslash \\
O=C & & C & & C=O; \\
\backslash & & \| & & / \\
 & NH & ——\,C\,— & NH &
\end{array}
$$

esquema que es simplemente el de la xantina, sin más variación que la de sustituir uno de los hidrógenos por un grupo CH^3.

Paraxantina
ó
Dimetilxantina.

$C^7H^8N^4O^2$.

Esta base ha sido extraída por vez primera de la orina humana normal por M. Salomón.

El procedimiento empleado por este químico consiste en recoger la orina en vasos que contengan un poco de ácido nítrico, para evitar la fermentación amoniacal; sobresaturar el total del líquido sobre que se vaya á operar por el amoníaco; añadir nitrato argéntico en la proporción de $0^{gr},5$ á $0^{gr},6$ de sal por litro; recoger el precipitado, lavándole previamente por decantación con agua, mientras este líquido arrastre cloruros; descomponer ese precipitado interpuesto en agua por el hidrógeno sulfurado; filtrar el producto de la reacción; evaporar el líquido claro hasta que se deposite en abundancia ácido úrico; alcalinizar el líquido por amoníaco y precipitarlo de nuevo á los dos ó tres días por el nitrato de plata; disolver el depósito que se forma en caliente en ácido nítrico de 1, 1. D., separando después los cristales, que se forman por enfriamiento, de hipoxantina argéntica; precipitar la xantina y la paraxantina que quedan en las aguas madres al estado de sal de plata, por el amoníaco; descomponer el precipitado por el hidrógeno sulfurado; alcalinizar con amoníaco el líquido hervido; evaporarlo y filtrarlo en caliente; se deposita primero la xantina, y después, concentrando más las aguas madres, la paraxantina.

Para purificarla se la transforma de nuevo en compuesto argéntico, cristalizándola, por último, en agua caliente. Según M. Salomón, 1.200 litros de orina dan $1^{gr},2$ de paraxantina.

Caracteres.—Base sólida, blanca, cristalizada en tablas exagonales del sistema romboédrico, que se agrupan formando rosáceas ó hacecillos. Es poco soluble en el agua fría; mucho más en la caliente; insoluble en el alcohol y el éter: sus soluciones son neutras.

Por la acción del calor se funde, sin alterarse, entre $+248^{\circ}$ y $+252^{\circ}$.

Con los álcalis da combinaciones cristalinas, según Gautier. Con el ácido clorhídrico forma un clorhidrato difícilmente cristalizable, el cual, con el cloruro platínico, da origen á un cloroplatinato anaranjado, soluble, de la fórmula $(C^7H^8N^4O^2,HCl)^2PtCl^4$, que contiene 25,64 de platino y 14,50 de nitrógeno por 100.

Da la reacción de Weidel, que, como es sabido, caracteriza á las bases xánticas: la coloración producida por los vapores amoniacales es rosa brillante.

Precipita con el subacetato de plomo amoniacal, con el acetato cúprico en caliente, y con el ácido fosfotúngstico.

Con el ácido pícrico forma una combinación que se deposita bajo la forma de escamas cristalinas.

Con el cloruro mercúrico, en exceso, forma un cloromercurato bastante soluble en el agua.

Con el nitrato argéntico dan las soluciones de paraxantina un precipitado gelatinoso, insoluble en el amoníaco y en el ácido nítrico diluído, pero soluble en este ácido más concentrado y caliente, de cuya disolución se separa por enfriamiento, bajo la forma de cristales aciculares, sedosos é incoloros.

La fórmula de constitución de esta base, aunque no la hemos visto ni en los trabajos de Gautier, ni en la última Memoria de Guareschi, ni en ningún otro libro, creemos que puede ser muy bien la siguiente:

$$\begin{array}{ccccc} & N(CH^3)- & C & -NH & \\ / & & \| & & \backslash \\ O=C & & C & & C=O, \\ \backslash & & \| & & / \\ & N(CH^3)- & C & -NH & \end{array}$$

que no es más que la de la xantina sustituyendo dos átomos de hidrógeno, en dos de los cuatro radicales NH con que cuenta, por dos grupos CH^3; es decir, que la paraxantina puede y debe considerarse como la dimetilxantina.

Carnina.

$C^7H^8N^4O^3$.

Descubierta en 1871 por Weidel, en el extracto de carne americano, que contiene próximamente el 1 por 100. Schutzenberger la ha extraído después de la levadura de cerveza, en unión de la xantina, guanina é hipoxantina; Pouchet de la orina, y últimamente Krukemberg y Wagner de la carne de algunos pescados de agua dulce, y entre ellos el *Barbus fluviatilis*, *Abramis brama* y *Leuciscus dobula*.

Para obtenerla se disuelve el extracto en cinco á seis veces su peso de agua caliente; se precipita la solución por un exceso de agua de barita concentrada; se deja enfriar la mezcla y se filtra y precipita con el subacetato de plomo, que forma un depósito pardo claro que contiene casi toda la carnina al estado de combinación plúmbica: tratado este depósito por el agua hirviendo, se disuelve en ella; se filtra, descompone el líquido por el hidrógeno sulfurado; se filtra, se concentra, y por enfriamiento se deposita parte de la carnina bajo la forma de grumos cristalinos, muy coloreados de ordinario. Se separa este precipitado, si fuera preciso, y se añade al líquido nitrato de plata, que da una mezcla de cloruro de este metal y de carnina argéntica $(C^7H^7N^4O^3Ag)^2AgNO^3$, que apenas es soluble en el amoníaco, y, por lo tanto, muy fácil de separar del cloruro. Después de un tratamiento por el amoníaco y una loción con agua, se suspende el residuo insoluble en el agua hirviendo, descompone por el hidrógeno sulfurado, filtra y evapora.

La carnina libre es una base en cristales blancos mamelonares, sin brillo, con una molécula de agua de cristalización que pierden á $+100°-110°$; de sabor amargo, muy poco solubles en agua fría y mucho en la caliente; insolubles en el alcohol y el éter, y de reacción neutra.

Calentada á $+130°$ pardea, descomponiéndose á $+239°$.

Tratada por el agua de bromo, ó por el ácido nítrico, da anhídrido carbónico, bromuro de metilo y bromhidrato ó nitrato de hipoxantina por la reacción siguiente:

$$C^7H^8N^4O^3+Br^2=C^5H^4N^4O.HBr+CH^3Br+CO^2.$$

Si se evapora la carnina con agua de cloro que contenga una

pequeñísima cantidad de ácido nítrico, y se rocía el residuo con amoníaco, aparece una coloración rojo-clara (reacción de Weidel, que este autor atribuye á la formación de hipoxantina). Krukenberg y Wagner niegan la exactitud de esta reacción en este caso particular.

Se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato $C^7H^8N^4O^3$,HCl, que cristaliza, de su solución clorhídrica caliente y concentrada, en agujas brillantes; esta sal da con el cloruro platínico un cloroplatinato en polvo cristalino, de color amarillo de oro, y cuya fórmula es $(C^7H^8N^4O^3.HCl)^2PtCl^4$, que debe contener 24,74 de platino y 14,07 de nitrógeno por 100.

Las soluciones de carnina precipitan en caliente con el acetato de cobre, dando un compuesto insoluble, de color verde azulado. Con el cloruro ó el nitrato mercúrico precipitan en blanco; con el acetato básico de plomo dan un compuesto soluble en el agua hirviendo, no precipitando en cambio con el acetato neutro de la misma base.

Constitución. — Las fórmulas de constitución propuestas para la carnina, como para todas las bases xánticas, son muy diversas. Citaremos tan sólo dos: la adoptada por Guareschi:

$$
\begin{array}{lllll}
\mathrm{H{-}N} & \text{——} & \mathrm{C{=}N} & \text{—} & \mathrm{CH{-}O{-}CH^3} \\
\quad | & & | & & | \\
\mathrm{O{=}C} & & \mathrm{C{-}NH{-}} & & \mathrm{C{=}O} \\
\quad | & & \| & & \\
\mathrm{H{-}N} & \text{——} & \mathrm{C{-}H;} & &
\end{array}
$$

cuyo autor, siguiendo la hipótesis de Fischer, admite que las bases xánticas son verdaderas bases de cadena cerrada, que pueden considerarse como derivadas de un núcleo hexacarbodiazoico

$$
\begin{array}{lcl}
\mathrm{N} & \text{——} & \mathrm{C} \\
| & & | \\
\mathrm{C} & & \mathrm{C} \\
| & & | \\
\mathrm{N} & \text{——} & \mathrm{C,}
\end{array}
$$

correspondiente á la *metadiazina* ó *piramidina:* y la establecida por Gautier:

$$
\begin{array}{lccccc}
 & \mathrm{N(CH^3)} & \text{—} & \mathrm{C} & \text{—} & \mathrm{NH} \\
 & \diagup & & \| & & \diagdown \\
\mathrm{(OH){-}HC} & & & \mathrm{C} & & \mathrm{C{=}O;} \\
 & \diagdown & & \| & & \diagup \\
 & \mathrm{NH{-}CO{-}} & & \mathrm{C} & \text{—} & \mathrm{NH}
\end{array}
$$

el cual, partiendo del desdoblamiento de la guanina bajo la influencia de una oxidación y una hidratación simultáneas, en ácido parabánico, guanidina y ácido carbónico, desdoblamiento que en otro lugar hemos estudiado; y teniendo en cuenta, por otra parte, los productos de la acción del agua bromada sobre la carnina, entre los cuales se encuentra el bromuro de hipoxantina, la considera como una de las bases xánticas derivadas de la guanina

```
          NH — C — NH
         /     ||     \
HN = C         C       C = O
         \     ||     /
          NH — C — NH
```

por sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo CH^3—; por interposición de un carbonilo CO = entre uno de los grupos NH= laterales y el eje carbonado central, y por saturación de las dos dinamicidades libres de uno de los dos carbonos laterales por un oxhidrilo (OH) y un átomo de hidrógeno, que vienen á ocupar el lugar del radical NH = que primitivamente formaba parte del compuesto.

Acción fisiológica.—Según Brück, único autor que sepamos ha estudiado esta propiedad de la carnina, esta base no es venenosa, limitándose á excitar ligeramente los músculos.

GRUPO 6.°

Bases pirídicas.

Reconocida en la actualidad por la mayor parte de los químicos la serie pirídica como una serie especial, si bien íntimamente relacionada con la aromática, y reconocida también la existencia de un buen número de bases de las que forman el objetivo del presente trabajo, que necesariamente deben ser incluídas en ese grupo, hemos creído preciso reunirlas todas, estudiándolas bajo ese epígrafe común, para el mejor orden, y sobre todo la mayor claridad, del examen que venimos haciendo.

Recordaremos únicamente en este lugar que las bases pirídicas, descubiertas por Anderson en 1851 en el aceite animal de Dippel;

más tarde por Thenius (1862) en la brea de hulla, y por último por Greville Williams en los productos de la destilación seca de algunos esquistos bituminosos del Dorsetshire, han sido estudiadas después con gran precisión y gran abundancia de datos por Lebon, Eulenbourg y Vohl. Richard, Weidel y Harzig, Hoffmann, Lieben y Haitinger, Dewar y Körner, Gerichten, Cahours y Etard, y Œchsner de Coninck muy especialmente, constituyendo entre todos un notable cuerpo de doctrina, que cada día se aumenta con datos y observaciones nuevas.

Entre las bases del grupo que estamos estudiando, que tienen cabida y colocación marcada en esta serie, citaremos la *colina*, la *hidrocolidina*, la *oxicolidina*, la *parrolina*, la *coridina* y la *hidrocoridina*, la *hidrolutidina* y el *ácido morrúico*, que, como en su lugar veremos, no es otra cosa que un ácido carbopirídico, aunque difiera de éstos en algunos caracteres que, en realidad, no afectan de un modo extremo á su constitución.

En este orden los estudiaremos, empezando por la

Dihidrolutidina.

$C^7H^{11}N$.

Forma esta base la novena parte, próximamente, de los alcaloides separados del aceite de hígado de bacalao por MM. Gautier y Mourgues.

La porción de éstos que hierve entre +198° y +200°, bajo la presión de 770 milímetros, está constituída por una base que, en vista de los análisis practicados sobre la misma en estado libre, puede considerarse como una *dihidrolutidina*. Esos análisis han dado las cifras siguientes:

	I.	II.	Calculado para $C^7H^{11}N$.
Carbono	77,31	»	77,07
Hidrógeno	10,47	»	10,09
Nitrógeno	»	12,52	12,84

La densidad de su vapor, hallada á 0°, ha sido 3,3, en lugar de la cifra teórica 3,8, para la fórmula antes consignada; lo que indica un ligero principio de descomposición ó disociación, de lo que se han

asegurado Gautier y Mourgues á la temperatura de +299°, empleando el vapor de difenilamina y utilizando el método de Víctor Mayer.

Esta base, que es la primera obtenida experimentalmente de su grupo, aparece formando un líquido incoloro, ligeramente oleoso, muy alcalino y muy cáustico; de olor vivo, no desagradable; atrae el ácido carbónico del aire, obscureciéndose y espesándose un poco: es ligeramente soluble en el agua, en cuya superficie sobrenada bajo la forma de gotitas oleosas é incoloras. Hierve á +199° corregidos: (la lutidina lo hace, según los datos de Thenius, que difieren un tanto de los de Anderson, á +154°).

Se combina con el ácido clorhídrico, dando un clorhidrato cristalizable en agujas confusas, que con frecuencia se asocian en agrupaciones dotadas de apuntamientos agudos, ó en laminillas que parecen pertenecer á un prisma ortorrómbico. Es muy soluble en el agua, disociándose parcialmente en esta solución á la temperatura de +100°: es muy delicuescente, y tiene un sabor amargo bien manifiesto.

Se une al ácido nítrico, formando un nitrato que presenta la propiedad, señalada por Hoffmann en las bases pirídicas, de reducir el nitrato de plata.

Con el ácido sulfúrico da un sulfato cristalizable en agujas muy finas, agrupadas en estrellas, delicuescente, oloroso y de sabor ligeramente amargo.

Con el cloruro platínico forma un cloropatinato de color amarillo de canario, que se precipita fácilmente de los líquidos algo concentrados, redisolviéndose en caliente, y que cristaliza en laminillas pavimentosas, superpuestas con frecuencia é imbricadas á veces, y otras en agujas finas que se unen, formando siempre ángulos agudos.

El cloroplatinato ordinario, de la fórmula $(C^7H^{11}N,HCl)^2PtCl^4$, contiene 31,26 de platino y 4,44 de nitrógeno en 100 partes. Hervido algún tiempo con agua, pierde ácido clorhídrico y se transforma en *sal modificada* $(C^7H^{11}N)^2PtCl^4$ (reacción de Anderson, característica de las bases pirídicas) de color más claro, mucho más soluble que la precedente, que cristaliza confusamente y que contiene 35,37 de platino y 5,02 de nitrógeno por 100.

El cloroaurato que forma con el cloruro áurico es soluble sobre todo en caliente; cristaliza en largas agujas agrupadas en forma

de abanico, y otras veces en tablas delgadas pavimentosas, y es muy poco alterable.

Mezclando la dihidrolutidina con el ioduro de metilo en pequeño exceso, cristaliza bien pronto una masa confusa de *ioduro de metildihidrolutidinio*, el cual es un cuerpo neutro, soluble en el agua y en el alcohol, de olor ligeramente nauseoso y del cual separa la potasa diluída un aceite casi incoloro, de olor aromático y alcalino, no desagradable, que es la *dihidrometilutidina*, y que constituye una de las dihidrocolidinas previstas. La existencia de esta iodometilutidina es una nueva característica de la familia de esta dihidrolutidina.

Cuando, en vez de la potasa diluída, se hace actuar sobre este ioduro de metildihidrolutidinio la misma base concentrada en caliente, no se obtiene, como sucede con los iodometilatos de las bases pirídicas ordinarias, la coloración roja característica de estas últimas bases. No parece, por lo tanto, que esta reacción pertenezca también á los dihidruros pirídicos.

Para precisar mejor la constitución de la dihidrolutidina, cuestión que con fundamento ha parecido interesante á Gautier y Mourgues, han estudiado estos químicos los productos resultantes de su oxidación, teniendo presente el hecho, ya bien conocido, de que las bases piridicas se oxidan con relativa facilidad bajo la influencia del permanganato potásico, dando como resultado un ácido carbopirídico que generalmente contiene tantos grupos carboxilos cuantos son los eslabones laterales añadidos al núcleo pirídico, y el hecho, también anotado ya por los químicos, de que la oxidación de las bases hidropirídicas es mucho más difícil que la de aquéllas.

Para esto, añadieron á una solución de $0^{gr},9$ de dihidrolutidina en 60 gramos de agua, calentada á $+100^\circ$, la cantidad suficiente de permanganato potásico para que el líquido quede, con una ligerisima coloración rosa, á esa temperatura. Se percibe bien pronto un olor agradable, que recuerda el de la coumarina, debido, sin duda, á que el producto de oxidación que primero toma origen parece contener uno de esos aldehídos de eslabón COH— que gozan de este olor característico. Si en este momento se deja enfriar el líquido y se le agita con éter, éste separa una materia de aspecto oleoso, cristalizable, aromática, que precipita en abundancia con el agua de bromo, y cuyo examen no han podido completar los auto-

res de este trabajo, por falta de materia. Para evitar toda pérdida de esta substancia olorosa, se continúa la oxidación en tubo cerrado á +100°. El líquido resultante, filtrado y evaporado, deja un residuo del cual separa el alcohol hirviendo una sal que, por evaporación del disolvente, se deposita en laminillas amarillentas, cristalinas, ligeramente ácidas y de un sabor desagradable. Esta sal, en solución acuosa, precipita en blanco por el nitrato argéntico, precipitado que se redisuelve parcialmente en el agua hirviendo, y en azul claro por el acetato de cobre, y el depósito aumenta y se reune por la ebullición. Estos dos caracteres corresponden precisamente como característicos á los ácidos carbopirídicos ó piridinocarbónicos, como se les llama por otros químicos.

La sal de potasio de que acabamos de ocuparnos, una vez disuelta en el agua, fué precipitada por el nitrato argéntico en frío; la sal de plata depositada, que por cierto es eminentemente alterable por la luz, se lavó, enjugó y desecó rápidamente al abrigo de este agente físico. Analizada después, resultó contener en 100 partes:

Carbono	35,5
Hidrógeno	2,69
Plata	45,00;

siendo así que la sal de plata del ácido metilcarbopirídico contiene:

Carbono	34,4
Hidrógeno	2,4
Plata	44,2.

Gautier y Mourgues atribuyen el ligero exceso que ellos han hallado de estos tres elementos, al principio de ligera reducción, por causa de la luz, sufrida por la sal que emplearon en el análisis, y acaso también porque esta sal contuviera algo de carbopiridato de plata ($C^5H^5N—CO^2Ag$) mezclado con el metilcarbopiridato que debía constituirla solamente, de haber sido absolutamente pura.

En todos los casos, la presencia de un grupo metilo (CH^3) no atacado, lo que se explica por la resistencia que oponen, y de que ya se ha hecho mención, los compuestos hidropirídicos á su oxidación en frío, y de un carboxilo en conexión directa con el núcleo pirídico, hecho demostrado por los precipitados cúprico y argéntico

(aquéllos, sobre todo, operando en caliente), indican que la dihidrolutidina de Gautier y Mourgues contiene dos cadenas laterales y corresponde á la fórmula

$$C^5H^3(H)(CH^3)^2NH.$$

Acción fisiológica.—La base que estudiamos es bastante venenosa: á dosis elevada, $0^{gr},07$ por kilogramo de peso, en el conejo de Indias, determina la aparición de un temblor que se generaliza después con períodos de gran excitación, seguidos de una depresión profunda con inmovilidad y parálisis parcial de los músculos, sobre todo los posteriores. La muerte sobreviene en medio de un colapso asfíxico. A menor dosis produce una disminución notable de la sensibilidad con temblores, contracciones del rostro y movimientos de regurgitación. El instinto parece conservarse en toda su integridad sin alteración alguna.

COLIDINA.

$$C^8H^{11}N.$$

En 1876 Nencki fué el primero que extrajo de la gelatina alterada un principio alcaloideo, que, bien estudiado después, parece ser la base pirídica llamada colidina, extraída de la brea, de la cual, sin embargo, difiere por algunas propiedades (1).

Nencki operó del modo siguiente: abandonó á la putrefacción, durante cinco días y á una temperatura de +40°, una mezcla de 200 gramos de páncreas de buey y 600 gramos de gelatina, disueltos en 10 litros de agua. Transcurrido ese tiempo, destiló el líquido resultante para desalojar los ácidos volátiles; sobresaturó la solución por el hidrato bárico, y habiendo observado que la mezcla, al mismo tiempo que el olor amoniacal propio, desprendía otro aromático y no desagradable, la destiló sobre un exceso de hidrato bárico, recogiendo los productos volátiles en el ácido clorhídrico puro. Evaporada esta solución clorhídrica, dejó depositar, mezclados con las sales amoniacales, otros cristales aciculares, pertenecientes al sistema rómbico; por disolución en alcohol absoluto separó estos úl-

(1) Nencki. *Ueber die Zersetzung der Gelatine und Eiweisser bei der Faulniss der Pankreas.*—Berna, 1876.—V. también la *Bibliografía.*

timos de los amoniacales con los que estaban mezclados, obteniéndolos así en estado de pureza.

Conseguido esto, los sometió á la acción de la lejía de sosa, que puso en libertad la base, la cual, disuelta en éter, se presentó al evaporarse este disolvente bajo la forma de un líquido oleoso, de olor especial, no desagradable, y de reacción fuertemente alcalina: absorbe con gran energía el ácido carbónico del aire, depositándose un carbonato que constituye una masa cristalina y hojosa.

Disuelto este carbonato en ácido clorhídrico, da un clorhidrato que cristaliza, como ya antes se ha dicho, en agujas rómbicas, solubles en el agua y el alcohol. Este clorhidrato, tratado por el cloruro platínico, forma un cloroplatinato que cristaliza muy fácilmente en una masa homógenea, constituída por hermosas agujas aplastadas, si se aprovecha la propiedad que presenta de ser muy soluble en el agua caliente y muy poco en la fría.

Su análisis ha dado las siguientes cifras:

Carbono...........................	28,68
Hidrógeno.........................	3,99
Platino...........................	30,17;

resultado que conduce á la fórmula $(C^8H^{11}N.HCl)^2PtCl^4$ para el cloroplatinato de la base de Nencki. Este autor la consideraba como la isofeniletilamina

$$C^6H^5—C^2H^4—NH^2,$$

compuesto que es isómero con la verdadera colidina, extraída de la hulla de brea por Anderson, y cuya síntesis ha sido hecha por Baeyer y Ador, calentando á +120° el aldehidato de amoníaco en presencia de la brea: esta colidina es la trimetilpiridina $C^5H^2(CH^3)^3N$, cuya fórmula de constitución puede ser

CH³—C ——— C—CH³.
CH
HC— ——— C—CH³.
N.

ó bien

CH.
CH³—C C—CH³.
HC C—CH³.
N.

Brieger, que ha repetido las investigaciones de Nencki sobre la gelatina, consigna que no le ha sido posible obtener la colidina como aquel autor asegura, y manifiesta que «serán necesarias nuevas investigaciones para demostrar que la colidina que Nencki ha obtenido no es más que una consecuencia de la combinación de los elementos de la gelatina con los del páncreas» (1).

Por nuestra parte, y con todos los respetos que la autoridad de Brieger nos merece, haremos constar, usando de las mismas razones que en diferentes sitios de su obra consigna, que para juzgar este asunto sería preciso repetir, efectivamente, las experiencias de Nencki, pero poniéndose en absoluto en las mismas condiciones de este autor, para poder establecer comparaciones fundadas entre los resultados. Efectivamente, Nencki empleó como primera materia la gelatina mezclada con el páncreas, y Brieger la gelatina sola, con algunas gotas de albúmina putrefacta: Nencki mantuvo la mezcla cinco días á +40°, y Brieger 10 días á +35°: por último, Nencki disolvió 600 gramos de gelatina en 10 litros de agua, y Brieger disolvió dos kilogramos en cinco litros de vehículo: resultado final, que los respectivos experimentos se verificaron en condiciones diferentes de tiempo, dilución y temperatura; diferencias que, de acuerdo con lo sostenido repetidas veces por Brieger, que tanta importancia da, y con razón sobrada, á estas condiciones, y sobre todo y muy especialmente á la de tiempo, nos parecen más que suficientes para explicar la diferencia entre los resultados obtenidos por estos dos químicos.

Posteriormente, Œchsner de Coninck (2), abandonando á la putrefacción varios pulpos, ha extraído de los productos resultantes, empleando el método de Gautier, diversos alcaloides, de los cuales uno corresponde precisamente á la fórmula de la colidina $C^8H^{11}N$.

Esta base, en estado de pureza, se presenta líquida; de color amarillento; bastante movible; de olor viroso; de una densidad á 0° igual á 0,9865; muy poco soluble en el agua, soluble en el éter, alcoholes metílico y etílico y en la acetona; pardea expuesta

(1) Brieger. *Microbes, ptomaines et maladies*. Trad. Roussy et Winter. París, 1888, pág. 88.

(2) *Comptes rendus de l'Academie des Sciences*. 1888, págs. 858 y 1.064.

al aire y se oxida rápidamente, lo que hace muy difícil su análisis.

Desecada sobre potasa recién fundida, hierve á + 202°, rebajándose de un modo marcado esta temperatura si se determina sobre la base alterada por la exposición al aire. Œchsner de Coninck no ha observado que fije el ácido carbónico, como sucede, según Nencki, con la base extraída por él.

Se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato muy soluble en el agua, sea cual fuere su temperatura, cristalizable en masas radiadas de color blanco ó ligeramente amarillento y muy delicuescente. Corresponde á la fórmula general $C^8H^{11}N.HCl$.

Con el ácido bromhídrico da un bromhidrato $C^8H^{11}N.HBr$ muy parecido al clorhidrato, del que se diferencia un poco por ser menos soluble en el agua y menos delicuescente.

Con el cloruro platínico forma este clorhidrato un cloroplatinato de la fórmula $(C^8H^{11}N.HCl)^2PtCl^4$ que se presenta con el aspecto de un polvo anaranjado, apenas soluble en el agua fría y soluble en la caliente, alterándose por la ebullición prolongada y transformándose, carácter común á los cloroplatinatos de las bases pirídicas, en sal modificada de la fórmula $(C^8H^{11}N)^2PtCl^4$, que es un polvo de color pardo claro.

Con el cloruro áurico forma el clorhidrato de esta base un cloroaurato pulverulento, de color amarillo claro, bastante estable en frío y muy instable en caliente, aunque la temperatura no sea muy elevada.

El mismo clorhidrato forma con el cloruro mercúrico dos combinaciones: una de la fórmula $(C^8H^{11}N.HCl)^2HgCl^2$, y otra

$$(C^8H^{11}N.HCl)^2 3HgCl^2.$$

La primera se presenta constituyendo agujas blancas, alterables al aire, y la segunda es amorfa, de color amarillento y también muy alterable.

Con el ioduro de metilo se combina esta base, formando un iodometilato $(C^8H^{11}N.CH^3I)$ que cristaliza en finísimas agujas blancas, y cuyas reacciones responden á las que caracterizan á las bases pirídicas.

Finalmente, y en una nota posterior presentada por M. Œchsner de Coninck á la Academia de Ciencias de París (sesión del 7 de

Enero de 1889), consigna este autor que ha podido transformar en piridina la base $C^8H^{11}N$, de que nos ocupamos; siendo de notar que el ácido carbopirídico formado como producto intermediario durante la oxidación, ofrece los más principales caracteres del ácido nicociánico.

MIDINA.

$C^8H^{11}NO$.

(*Oxicolidina ?*)

Esta base ha sido hallada en 1886 por Brieger, en las vísceras humanas en estado de putrefacción y en los cultivos del bacilo tífico sobre el suero-albúmina peptonizado.

Es un líquido alcalino, de olor amoniacal, que se descompone por la destilación, y que tiene una acción reductora muy enérgica.

Se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato cristalizable en láminas, y éste á su vez da con el cloruro platínico un cloroplatinato muy soluble, y por lo tanto muy difícil de cristalizar. Reduce el ferricianuro de potasio.

Con el ácido pícrico forma un picrato que cristaliza en largos prismas fusibles á +195°.

Acerca de su constitución no es posible todavía formar más que suposiciones. Según consigna Guareschi en su última obra (1), parece que la midina es isómera con la oxifeniletilamina, que se obtiene por descomposición, por la acción del calor, de la tirosina, en cuyo caso su fórmula sería:

```
           C—H
          /  |  \
    H—C      |     C—C²H⁵—NH.
      ||     |     ||
    H—C      |     C—OH.
          \  |  /
           C—H
```

Pero, por otra parte, también puede considerarse derivada de la

(1) Guareschi, *Introduzione allo studio degli alcaloidi*. Turín, 1892.

colidina, por oxidación de ésta, en cuyo caso podria formularse:

```
              CH³
               |
               C
             / | \
   H³C — C     |    C — CH³
         ||    |    ||
    H — C      |    C — OH.
          \    |   /
               N.
```

considerándola como la oxicolidina, é incluída, por lo tanto, entre las bases pirídicas. Nada, sin embargo, lo repetimos, puede afirmarse en concreto, por desconocerse las reacciones especiales de esta base.

Acción fisiológica.—Según Brieger, Guareschi y cuantos autores la han estudiado, carece esta base de acción venenosa determinada.

Hidrocolidina.

$C^8H^{13}N$.

Entre los productos formados en la putrefacción de la carne del bonito común, estudiados en 1881 por Gautier y Etard, y constituyendo la base más abundante de la mezcla obtenida, lo que también sucede cuando se trata de la carne del buey ó del caballo, figura un alcaloide de la fórmula $C^8H^{13}N$, que, como es sabido, corresponde á la de una hidro, ó, mejor dicho, dihidrocolidina. Para los autores antes citados constituye «un producto constante y definitivo de las diversas fermentaciones de las materias albuminoides, cualesquiera que sean su origen y el modo como comience y termine su destrucción pútrida. No es dudoso que, según sea la especie de fermento que destruya los albuminoides, así pueden formarse diversas ptomainas».

La dihidrocolidina libre se presenta bajo la forma de un líquido casi incoloro, de consistencia ligeramente oleaginosa, de olor penetrante y tenaz de jeringuilla, de densidad igual á 1,0296 á 0°. Hierve á +210° sin alterarse. Expuesta al aire pardea lentamente oxidándose, volviéndose viscosa y atrayendo al mismo tiempo el ácido carbónico.

Se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato muy soluble en agua y alcohol, y que cristaliza en agujas muy finas, sueltas ó agrupadas, á modo de cristales de nieve. Tiene reacción neutra; su sabor es amargo, y por un exceso de ácido se enrojece y resinifica.

Con el cloruro áurico forma un cloroaurato muy soluble y reductible, con lentitud en frío y con rapidez en caliente.

Combinado con el cloruro platínico da un cloroplatinato de color amarillo pálido, ligeramente cárneo, cristalino, poco soluble en frío y bastante en caliente, de cuya solución se deposita, tomando la forma de agujas encorvadas, de la fórmula $(C^8H^{13}N,HCl)^2PtCl^4$. Su análisis ha dado las cifras siguientes:

	I.	II.	III.	Calculado para $(C^8H^{13}N,HCl)^2PtCl^4$.
Carbono...............	30,1	29,9	29,76	29,3
Hidrógeno............	3,8	3,7	4,58	4,2
Nitrógeno.............	5,7	»	4,07	4,2
Platino................	29,1	»	29,00	29,7

(Las cifras de los análisis I y II están tomadas de la base procedente de la carne de pescado: las del número III de la extraída de la carne de caballo.)

Teniendo presentes las cifras consignadas en los análisis I y II, Nencki supuso que la hidrocolidina de Gautier y Etard no era otra cosa que una colidina. Gautier contestó que la base por él descubierta tenía todas las propiedades y reacciones de una verdadera hidrocolidina, de tal modo que casi resultaba enteramente idéntica á la preparada por MM. Cahours y Etard tratando la nicotina por el selenio; base que á su fórmula $C^8H^{13}N$ reune también la propiedad de hervir á los mismos $+210^{\circ}$ á que hierve la hidrocolidina de putrefacción. Además, la gran reductibilidad de su cloroaurato y cloroplatinato, por el calor, confirma todavía más esta naturaleza, puesto que es consecuencia de los dos átomos de hidrógeno de adición que forman parte de su molécula.

Por si fuera preciso un hecho más que viniera en apoyo de las ideas de Gautier, M. Œchsner de Coninck ha obtenido sintéticamente en 1884, por la acción del fósforo y el ácido iodhídrico, en vasos cerrados, sobre la colidina por él preparada haciendo actuar la potasa sobre la brucina y cinconina, una hidrocolidina que ofrece

grandes analogías con la base putrefactiva separada por aquel autor.

Sin embargo de todo esto, Brieger, que ha extraído de los productos de la descomposición pútrida de algunos pescados (bacalaos frescos, sobre todo) una base que en su lugar estudiaremos, que corresponde á la fórmula de una etilenodiamina, análoga á la de igual naturaleza obtenida sintéticamente en 1853 por M. Cloëz. pone en duda la exactitud de los resultados consignados por Gautier y Etard, y sobre todo la constitución de la hidrocolidina de estos autores, creyendo que acaso la acción combinada del cloroformo y la potasa en caliente, empleados por ellos, habrá podido determinar desdoblamientos en las substancias amoniacales existentes en los productos solubles de la putrefacción, cuya consecuencia inmediata habrá sido la formación de la base discutida. Recuerda que algo parecido á esto ha sucedido á Guareschi y Mosso en el curso de algunas de sus experiencias, y asegura que el examen y estudio de los productos básicos de los pescados en putrefacción debe ser considerado como infructuoso hasta la fecha de sus trabajos particulares.

Sin embargo de esto, creemos por nuestra parte que las razones que Gautier y Etard alegan en favor de la base por ellos descubierta, y, sobre todo, que los caracteres que la distinguen, son lo bastante precisos y completos para admitir como incuestionable la existencia, entre los productos básicos de la putrefacción de los pescados, de una hidrocolidina que, en nuestra opinión, debería denominarse con precisión mayor dihidrocolidina, puesto que son dos los átomos de hidrógeno de adición que resultan sumados sobre la colidina ordinaria, como aparece claramente por la fórmula gráfica siguiente:

```
              C— CH³
   H³C—C ╱  |  ╲ C—CH³
       ‖    |    ‖
       ‖    |    ‖
    H—C ╲   |   ╱ C—H
              N=H².
```

Acción fisiológica. — La dihidrocolidina es muy venenosa, aun á débil dosis, según resulta de las experiencias de Gautier y Etard. Siete miligramos bastan para matar á un pájaro, en medio de un

cuadro sintomatológico constituido por vómitos, erizamiento de las plumas, debilidad con parálisis y contracciones tetánicas de las patas, cola y cuello. El corazón queda *en diástole* y lleno de sangre.

Parvolina.

$C^9H^{13}N$.

Descubierta por Gautier y Etard entre los productos de la descomposición pútrida de la carne del bonito en 1881, y posteriormente en la del caballo por los mismos autores. Según éstos, es isómera de la parvolina extraída de la brea suministrada por los esquistos bituminosos.

La base de la putrefacción, libre, es un líquido oleoso; de color ambarino; de olor á espino cerval; ligeramente soluble en agua, mucho más en alcohol, éter y cloroformo: pardea, expuesta al aire, y se resinifica. Hierve entre +200° y +210°, en lo que se diferencia de la parvolina de la brea, que lo hace á +188° (según Thenius).

Calentando á +200°, y en tubos cerrados, el producto impuro de la acción del amoníaco sobre el aldehido propiónico, ha obtenido Waage una base que tiene el punto de ebullición entre +193° y +196°, de olor pirídico y de la misma composición que la parvolina de Gautier y Etard, y con la cual presenta las mayores analogías.

Esta última se combina con el cloruro áurico, dando una sal doble sumamente soluble.

Con el cloruro platínico forma un cloroplatinato de la fórmula $(C^9H^{13}N,HCl)^2PtCl^4$, de color amarillento, que se vuelve rápidamente rosa bajo la acción de la luz. Su análisis da las cifras siguientes:

	I	II	III	Calculado para $(C^9H^{13}NHCl)^2PtCl$
Carbono	31,8	»	»	31,8
Hidrógeno	4,0	»	»	4,1
Nitrógeno	»	5,1	»	4,1
Platino	»	»	29,3	28,5

Brieger duda que la base hallada por Gautier sea la parvolina.

por las diferencias que se observan en los resultados anteriores; y Guareschi, por su parte, consigna que son precisos nuevos estudios para admitir de hecho que esta base sea tal parvolina: lo que indudablemente es exacto, pues falta por completo el conocimiento de las reacciones que podrían colocarla definitivamente entre las bases pirídicas.

Base $C^{10}H^{15}N$.

¿Coridina?

Dos bases de esta misma fórmula consignan los autores, descubiertas y estudiadas, una por por Guareschi y Mosso en 1882 (1), y otra por Œchsner de Coninck en 1886. Realmente su parecido es grande; así es que estudiaremos, en detalle, la obtenida por este último autor consignando, en el lugar oportuno, las diferencias que presente con la de los químicos italianos, de la cual sólo diremos, por el momento, que fué extraída primeramente de la fibrina putrefacta durante cinco meses, empleando el procedimiento publicado por Gautier en 1881, y después de la misma primera materia, pero prolongando la putrefacción á ocho ó nueve meses y operando en frío y sin adición de ningún ácido, simplemente tratando los líquidos putrefactos por un exceso de barita y agitándolos después con éter ó con cloroformo.

Mr. Œchsner de Coninck (2) abandonó durante el mes de Junio de 1886, en el estanque de Thau, cerca de Cette, y al aire libre, cuarenta y una docenas de pulpos, previamente lavados y despojados de la bolsa de la materia colorante. Transcurridas muy cerca de tres semanas, se hizo un ensayo previo, que ya demostró la presencia de productos básicos, descritos por Brieger, practicando el estudio definitivo, cuando la substancia estaba en plena putrefacción, por el método de Gautier. Se extrajeron dos bases: una de la fórmula $C^8H^{11}N$, descrita ya en otro lugar, y otra de la fórmula $C^{10}H^{15}N$, que es la de que nos vamos á ocupar.

Libre es un líquido amarillento, viscoso, de olor agradable á flor de retama; poco soluble en agua y mucho en éter, alcohol ab-

(1) *Sulle ptomaine.—Archivi italiani de biologia*, 1883.
(2) *Compt. rend. Ac. Sc.*, t. 110, pág. 1.339.

soluto, acetona, ligroína, etc. De una densidad igual á 1.18 á 0°. Hierve á +230° con ligera descomposición. En contacto del aire, se oxida resinificándose; tiene reacción alcalina y no atrae el ácido carbónico del aire.

Se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato muy alterable. El formado por la base de Guareschi y Mosso es, según estos autores, cristalizable en laminillas finas, incoloras, algo delicuescentes, parecidas á las de colesterina.

Œchsner de Coninck ha obtenido este clorhidrato, y su análogo el bromhidrato de la base por él estudiada, saturándola por el ácido respectivo, y evaporando el producto en el vacío: por la acción del aire, estas dos sales se colorean en rosa.

La solución del clorhidrato precipita por los cloruros de oro, platino y mercurio; por los ácidos pícrico, tánico, fosfotúngstico y fosfomolíbdico, y reduce el ferricianuro de potasio.

El precipitado que da con el cloruro de oro, de la fórmula

$$C^{10}H^{15}N.HClAuCl^3,$$

es de color amarillo claro; insoluble en el agua fría, soluble en la templada, cuya solución se altera por la ebullición, descomponiéndose la sal, que, por otra parte, se conserva bastante bien en el aire húmedo.

El cloroplatinato $(C^{10}H^{15}N.HCl)^2PtCl^4$ es un polvo de color rojo obscuro, soluble en el agua caliente, é insoluble en la fría; expuesto al aire, pierde ácido clorhídrico y se oxida en parte.

Hervida su solución en agua caliente, se altera: pierde dos moléculas de ácido clorhídrico y se transforma en la sal modificada $(C^{10}H^{15}N)^2PtCl^4$, que contiene 31.31 de platino y 4.45 de nitrógeno por 100, y que caracteriza esta base como una de las pirídicas. Esta sal cristaliza por enfriamiento en pajitas de color pardo claro, insolubles en agua fría, fusibles á +206° y estables en contacto del aire húmedo; carácter que distingue esta sal del cloroplatinato primitivo.

El que se obtiene con la base de Guareschi y Mosso es, según estos autores, un precipitado de color de carne; cristalino, insoluble en el agua, alcohol y éter; estable hasta los +100°, y que no se resinifica en contacto del aire; caracteres todos que le distinguen del obtenido por Œchsner de Coninck. Debe tenerse presente, sin

embargo, que los análisis hechos de la base de aquellos autores, sobre todo por la cantidad de hidrógeno que acusan, dejan todavía la duda de si su fórmula es $C^{10}H^{15}N$, ó bien $C^{10}H^{13}N$; en cuyo último caso no sería la coridina, ni por lo tanto la misma de Œchsner de Coninck, sino más bien la tetrahidrometilquinolina. Por destilación seca, la base de Guareschi y Mosso produce amoníaco y un líquido que hierve á una temperatura próxima á $+200^{\circ}$, y cuya composición se acerca mucho á la de la hidrocolidina de Gautier.

La base obtenida por Œchsner de Coninck forma un iodometilato, el cual, en solución alcohólica caliente y adicionando una gota de disolución concentrada de potasa, da una coloración roja viva, que pasa al pardo, ofreciendo el líquido, transcurrida una hora, una fluorescencia azul verdosa bien marcada.

Esta reacción y la producción del cloroplatinato, modificado por ebullición, caracterizan esta base, permitiendo incluirla sin duda alguna en el grupo de las pirídicas, lo que ha hecho Gautier, denominándola, así como á la obtenida por Guareschi y Mosso, á pesar de las pequeñas diferencias que ésta ofrece, *coridina*, por su analogía con la retirada por Thenius de la brea de hulla, pudiendo representarse su fórmula de constitución de las diferentes maneras que siguen:

$$\begin{array}{c}(1)\\ \text{C—CH}^3\\ \text{H}^3\text{C—C}\diagup\,|\,\diagdown\text{C—CH}^3\\ \|\quad|\quad\|\\ \text{H}^3\text{C—C}\diagdown\,|\,\diagup\text{C—CH}^3\\ \text{N}\end{array}\qquad\begin{array}{c}(2)\\ \text{C—C}^3\text{H}^7\\ \text{H—C}\diagup\,|\,\diagdown\text{C—CH}^3\\ \|\quad|\quad\|\\ \text{H—C}\diagdown\,|\,\diagup\text{C—CH}^3\\ \text{N}\end{array}\qquad\begin{array}{c}(3)\\ \text{C—C}^4\text{H}^9\\ \text{HC}\diagup\,|\,\diagdown\text{C—H}\\ \|\quad|\quad\|\\ \text{HC}\diagdown\,|\,\diagup\text{C—CH}^3\\ \text{N}\end{array}$$

$$\begin{array}{c}(4)\\ \text{C—H}\\ \text{H—C}\diagup\,|\,\diagdown\text{C—H}\\ \|\quad|\quad\|\\ \text{H—C}\diagdown\,|\,\diagup\text{C—C}^5\text{H}^{11}\\ \text{N;}\end{array}$$

no pudiendo asegurar cuál será la verdadera, por desconocerse en el día si la coridina tiene ó no isómeros, ni, por consiguiente, cuántos ni cuáles sean éstos.

Diremos, sin embargo, que Dragendorff considera á la base de Guareschi y Mosso como la *metil-parvolina;* en cuyo caso, su fórmula sería la señalada con el número 3 de las antes expuestas.

Acción fisiológica.—La coridina, que acabamos de estudiar, es tóxica, aproximándose su acción paralizante á la del curare. Es también midriásica.

Dihidrocoridina.

$C^{10}H^{17}N$.

(Base extraída por Griffiths de los cultivos del *Bacterium allii.)*

Estudiando los productos del cultivo prolongado sobre agar-agar peptonizado, del microbio cromógeno, descubierto en 1887 en la cebolla podrida por el mismo Griffiths, microbio al que dió el nombre de *Bacterium allii* y que se caracteriza por el pigmento, de color verde, que produce y por sus dimensiones de 5 á 7 π, ha separado este autor y caracterizado debidamente (véase *Journal de Pharmacie et de Chimie,* 5.ª serie, t. XXI, pág. 498, 1890) una base que presenta las siguientes propiedades:

Es sólida, de color blanco, soluble en agua caliente, alcohol, éter y cloroformo; cristaliza, en su solución acuosa, en agujas microscópicas, al parecer prismáticas, delicuescentes y de un ligero olor aromático en caliente.

Se combina con el ácido clorhídrico, y el clorhidrato resultante se une con el cloruro platínico, dando un cloroplatinato de color amarillo, poco soluble en agua fría, pero bastante en la caliente, de cuya solución se deposita, por enfriamiento, bajo la forma cristalina. Esta sal es insoluble en el alcohol.

Analizada la base, resulta, por su composición, respondiendo á la fórmula $C^{10}H^{17}N$.

El cloroplatinato, por lo tanto, tiene por fórmula

$$(C^{10}H^{17}N.HCl)^2PtCl^4$$

y contiene 27,59 de platino y 3,92 de nitrógeno por 100.

La solución acuosa de esta base precipita en blanco por el fosfomolibdato de sodio; en castaño, por la solución de iodo, en ioduro de potasio; en amarillo rojizo por el reactivo de Nessler; en pardo

rojizo por el ácido tánico; en amarillo por el ácido pícrico, en soluciones concentradas, siendo el picrato resultante ligeramente soluble en agua; y por el cloruro de oro, teniendo el precipitado propiedades análogas al anterior. Con el ácido sulfúrico ligeramente diluído, toma un color rojo violado.

Por lo que á la naturaleza de este cuerpo se refiere, Griffiths cree que se le puede considerar incluído entre las bases de la fórmula general $C^nH^{2n-5}N$, es decir, entre las bases pirídicas, siendo acaso una hidrocoridina; teniendo en cuenta la notable analogía que se encuentra entre la hidrocolidina de Gautier y la colidina de una parte, y la nueva base y la coridina de otra.

En nuestra opinión, la base extraída de los cultivos del *Bacterium allii* no es otra cosa que una *dihidrocoridina*, no una hidrocoridina, como dice simplemente Griffiths, enteramente análoga á la dihidrocolidina ó la dihidrolutidina, separada por Gautier y Mourgues del aceite de hígado de bacalao; dihidrocoridina cuya fórmula empírica $C^{10}H^{17}N$ puede traducirse en la fórmula de constitución

$$(CH^3)^5C^5 - NH^2;$$

ó también

$$\begin{array}{ccccc} & & C - CH^3 & & \\ H^3C - C & \diagup & | & \diagdown & C - CH^3 \\ \| & & | & & \| \\ H^3C - C & \diagdown & | & \diagup & C - CH^3 \\ & & N = H^2. & & \end{array}$$

Resulta, por lo tanto, que la dihidrocoridina que nos ocupa es la dihidropentametilpiridina, tal y conforme la hemos representado; pudiendo ser también, y este punto está por poner en claro todavía, la dihidrodietilmetilpiridina, la dihidrobutilmetilpiridina y la dihidroamilpiridina, según las siguientes fórmulas:

$(C^2H^5)^2(CH^3) - C^5H^2 - NH^2$ = dihidro-dietilmetilpiridina;

$(C^4H^9)(CH^3) - C^5H^3NH^2$ = dihidro-butilmetilpiridina; y

$(C^5H^{11}) - C^5H^4 - NH^2$ = dihidro-amilpiridina.

En cuanto al origen de esta base, Griffiths cree que no puede dudarse de que es un producto de la descomposición química de las

moléculas albuminóideas del agar peptonizado, bajo la influencia de los fenómenos de la vida del *Bacterium allii*, puesto que ni preexistía en el medio de cultivo, ni debe su existencia á la acción de los reactivos empleados para su extracción; y como una prueba más de esta explicación, añade el hecho demostrado de que, durante el desarrollo del microorganismo citado, se desprende una corta cantidad de hidrógeno sulfurado, procedente indudablemente de los albuminoides del referido medio de cultivo.

Acido morruico.

$C^9H^{13}NO^3$.

Entre los productos básicos separados del aceite de hígado de bacalao, figura el llamado por Gautier y Mourgues ácido morruico; compuesto que, á la vez de la función ácida que le ha valido su nombre, presenta también propiedades alcalinas manifiestas que autorizan á colocarle en este sitio, considerándole como una de las bases objeto del presente trabajo.

Se encuentra contenido en el aceite, bajo la forma de leticinas, de protagón ó de combinaciones de análoga naturaleza. Se separa lentamente y poco á poco, bien en frío, bien en caliente, cuando se evaporan los extractos alcohólicos ácidos procedentes del tratamiento previo del aceite en el método que, para conseguir la extracción de sus bases, emplean los autores de estos estudios. Acompaña siempre á los alcaloides, y aparece en cuanto se ponen éstos en libertad por la acción de los álcalis.

Para retirarle directamente del aceite de hígado de bacalao, basta tratar éste por una mezcla de cuatro volúmenes de ácido clorhídrico á 22°, veinte volúmenes de alcohol (1) y cien volúmenes de agua. Se procede metódicamente, hasta agotar por completo el aceite, por agitación con este líquido; se reunen las soluciones; se filtran; se saturan por carbonato sódico y se concentran en el vacío á +45°. El residuo, que debe ser débilmente ácido, precipita en abundancia, sobre todo en caliente, una materia parda que se separa mecánicamente, mientras que el líquido, evaporado y agotado por el alcohol, suministra una nueva porción del ácido buscado.

(1) Á 40° C.

Gautier y Mourgues lo han extraído generalmente del líquido potásico, del que se habían separado las bases en la marcha general por ellos seguida. Saturando este líquido por el ácido sulfúrico diluído, el ácido morruico aparece en la superficie afectando la forma de un aceite espeso que, por enfriamiento, se concreta en un cuerpo resinoide más ó menos duro.

Para purificar este producto, se le disuelve en la potasa diluída; se neutraliza el líquido por ácido nítrico y se añade, con precaución y agitando, acetato de plomo, el cual empieza formando un precipitado coposo, de color pardo, que, á medida que se va añadiendo más acetato, va aclarando de color hasta resultar blanco agrisado: al llegar este caso, se filtra la mezcla y precipita ya totalmente el líquido filtrado por más acetato de plomo. Se separa el precipitado plúmbico últimamente obtenido, y de color blanco, ó, cuando más, muy ligeramente coloreado; se lava, y se descompone por el hidrógeno sulfurado gaseoso; se hierve; se filtra hirviendo, y se lava repetidas veces el sulfuro de plomo con alcohol, para disolver la notable proporción de ácido que retiene, y que es poco soluble: se reunen los líquidos filtrados, y se evapora la mezcla en el vacío. De ella se va depositando, por enfriamiento lento, un cuerpo de color amarillo sucio, que cristaliza en prismas ó en placas cuadradas, erizadas de apuntamientos y que, por desecación prolongada en el vacío, se hace quebradizo y pulverizable. En este estado le ha analizado Gautier, obteniendo las siguientes cifras:

	I.	II.	Calculado para $C^9H^{13}NO^3$.
Carbono...............	58,51	»	58,01
Hidrógeno.............	7,11	»	7,10
Nitrógeno.............	»	7,82	7,66
Oxígeno (por diferencia)..	»	26,96	26,23

Responde, por lo tanto, este compuesto á la fórmula $C^9H^{13}NO^3$; siendo de notar que tan sólo difiere de la que corresponde á la tirosina por H^2 de más.

Caracteres.—El ácido morruico, que es bastante abundante en el aceite de hígado de bacalao, es un ácido fijo, un poco soluble en el agua caliente, de cuya solución se separa, en parte, por enfriamiento, bajo la forma de emulsión; es también un poco soluble en el éter y bastante soluble en el alcohol, aunque esté diluído; sus

soluciones tienen un olor aromático desagradable, que recuerda el de las algas y el del pescado; por evaporación lenta se forman en ellas cristales prismáticos, de base cuadrada, ó bien grandes láminas, en forma de hierro de lanza, permaneciendo una gran parte del ácido, durante largo tiempo, en suspensión, bajo la forma de gotitas oleosas. Recién separado de sus sales por los ácidos, es viscoso, pastoso y se pega á las paredes de los vasos en que la descomposición se ha verificado; al estado seco, se adhiere fuertemente al vidrio y á la porcelana, resquebrajándose cuando se le quiere separar.

Enrojece el tornasol; descompone los carbonatos; es fácilmente soluble en los álcalis, con los que forma sales precipitables por el acetato de plomo y el nitrato de plata, pero no por el acetato de cobre, ni en frío ni en caliente.

Es notable este ácido por su doble función de ácido y de base. Se disuelve en el ácido clorhídrico, no muy diluído; pero el agua en exceso le vuelve á precipitar parcialmente bajo la forma de emulsión. Su clorhidrato es, por lo tanto, poco estable; pero si se evapora rápidamente, cristaliza en forma de hojas de helecho en el líquido concentrado, separándose una parte del ácido, durante la evaporación, con el aspecto de un aceite espeso si la solución está diluída.

Este clorhidrato da con el cloruro platínico un cloroplatinato soluble, constituído por cristales prismáticos, muy pequeños, reunidos, con frecuencia, en forma de cruz; este cloroplatinato se altera en caliente.

Con el cloruro áurico forma el clorhidrato del ácido morruico, un cloroaurato muy poco soluble en frío, que se redisuelve en caliente y que, por enfriamiento, se deposita en estado amorfo.

Gautier y Mourgues han ensayado la determinación del peso molecular del ácido morruico por el análisis de su sal de plata, que se obtiene precipitando por el nitrato argéntico el morruato potásico neutralizado, ó apenas sensiblemente ácido, por el ácido nítrico. Esta sal se altera con una gran rapidez; debe, inmediatamente que se precipita, lavarse y enjugarse á la trompa, extenderse sobre bizcocho absorbente de porcelana, y secarse en el vacío, fuera de la acción de la luz. A pesar de todas estas precauciones, no puede evitarse que se reduzca una cantidad sensible de plata; así es que, en

su análisis, se han hallado 55,90 de plata en lugar de 54,4, que exige el compuesto diargéntico $C^9H^{11}Ag^2NO^3$.

Contiene este ácido, por lo tanto, dos átomos de hidrógeno, reemplazables por los metales, y corresponde á la fórmula $C^9H^{13}NO^3$.

Constitución.—Por lo anteriormente expuesto, se ve que el ácido morruico disfruta á la vez de propiedades ácidas y de propiedadades débilmente alcalinas, á la manera, por ejemplo, de los ácidos carbopirídicos: para confirmar esta suposición y al propio tiempo determinar bien su constitución, se ha procedido, por los autores de este estudio, del modo siguiente:

1.° *Destilación con los álcalis.*—Se ha mezclado este ácido con un pequeño exceso de cal viva, y se ha sometido esta mezcla, primero al calor del baño de aceite, y después al de arena, recogiendo los productos desprendidos. Al principio pasa un aceite de olor fuerte, muy alcalino é insoluble en agua, que da un clorhidrato cristalizable: la base que constituye esta sal, puesta en libertad por la potasa, y separada por el éter, es un aceite de olor desagradable que, tratado por el ioduro de metilo, se une á él directamente y en frío para dar un iodometilato cristalizable: sal que, tratada por la potasa fundida, desprende un olor nauseoso característico, formándose un polímero que, por disolución en el agua alcoholizada, da una coloración rojo-vinosa: caracteres que corresponden precisamente á las bases pirídicas, y que demuestran que el ácido morruico contiene un núcleo pirídico, sin que haya necesidad de analizar la base procedente de su descomposición por la cal para afirmar más este hecho; cosa, por otra parte, que hubiera sido difícil, dada la cantidad que de ella se obtuvo.

Estos ensayos demuestran también que existe en este ácido un grupo carboxilo (CO^2H) del cual la destilación con los álcalis separa ácido carbónico; lo que se confirma por la riqueza en carbonato de cal del residuo de la destilación. Pero parece resultar, de las propiedades del ácido morruico, que en su edificio molecular el grupo CO^2H no está en relación inmediata con el núcleo pirídico, puesto que, en efecto, su sal neutra de potasio no precipita, ni en caliente ni en frío, con el acetato de cobre; reacción que es propia y característica de todos los ácidos carbopirídicos.

2.° *Acción del permanganato de potasio.*—En vista de lo antes expuesto, se ha tratado de oxidar la ó las cadenas laterales que

en el ácido morruico contienen este grupo carboxilo, de modo que pudiera obtenerse, en definitiva, un ácido carbopirídico, conociendo así la constitución de los anejos del núcleo fundamental.

Con este objeto se disuelve el ácido que nos ocupa en el agua hirviendo, y se le oxida añadiendo á esta solución permanganato potásico mientras éste se descolore. El producto de la oxidación, filtrado, precipita ya en abundancia y aun en frío, y mucho más en caliente, por el acetato de cobre. Se recoge el precipitado cúprico, y se descompone, también en caliente, por el hidrógeno sulfurado gaseoso: se filtra hirviendo, y el líquido deja depositar por concentración cristales ácidos formados por agujas prismáticas, de base cuadrada, reunidas con frecuencia en cruz de San Andrés; ó bien por laminillas romboidales ligeramente amarillentas. Este cuerpo posee todos los caracteres de los ácidos carbopirídicos, puesto que precipita en frío, y sobre todo en caliente, por el acetato de cobre y da un cloroplatinato soluble en éter, y sobre todo en agua caliente, alterable, ofreciendo la reacción de Anderson, y confusamente cristalizado en agujas microscópicas de color amarillo. Con el cloruro de oro no precipita este cuerpo cloroaurato, siendo reducido el metal en caliente.

El ácido morruico, del que procede este ácido, que pertenece evidentemente á la serie pirídica por todos estos caracteres, contiene, por lo tanto, él mismo el núcleo pirídico. No puede, por otra parte, ni tener dos cadenas laterales carbonadas, en cuyo caso se obtendría por su oxidación un ácido dicarbopirídico y bibásico, lo que no sucede en la práctica, según ya hemos visto, ni tener unido directamente su carboxilo al núcleo pirídico, puesto que no precipita por el acetato de cobre.

Su fórmula de constitución resulta ser, por lo tanto, la siguiente:

```
          C—H
H—C ⁄ | \ C—OH.
  ||  |   ||
  ||  |   ||
H—C \ | ⁄ C—(CH2— CH2— CH2— CO2H.)
         N=H2.
```

Esta fórmula indica á la vez la constitución pirídica y la monobasicidad de este ácido: demuestra también la posibilidad, como ya

lo hemos visto al hablar del compuesto diargéntico que forma, de que en casos determinados sea sustituído un segundo átomo de hidrógeno por un metal monovalente, como el potasio ó la plata, resultando siempre en este caso un compuesto extremadamente instable y reductible, lo que también está comprobado por el referido compuesto diargéntico. Explica por qué, cuando se calienta durante algún tiempo la solución acuosa del ácido morruico, sobre todo en presencia de los álcalis, se obtiene una cierta cantidad de ácido acético, debido sin duda á que el núcleo $CH^2—CO^2H$ se separa con facilidad del resto de la cadena carboxilada; y explica también, en fin, que este ácido no precipite directamente las sales cúpricas y las precipite, por el contrario, cuando la cadena carbonada $(CH^2)^3$ ha sido reemplazada por un carboxilo único; es decir, cuando ese carboxilo resulta soldado inmediamente al núcleo pirídico.

MM. Gautier y Mourgues recuerdan que, en la notable memoria escrita por De Jongh sobre los aceites de hígado de bacalao, ha descrito este autor una substancia, á la que llamó *gaduína*, que por todas sus propiedades parece corresponder al ácido morruico por ellos descrito; pero este autor, que no buscó sin duda el nitrógeno en su gaduína, la considera como una materia no azoada, análoga en un todo á los productos de desdoblamiento de los ácidos biliares por los álcalis, tales, por ejemplo, como el *ácido coláiico* $(C^{24}H^{40}O^5)$ y *la dislisina* $(C^{24}H^{36}O^3)$. De Jongh consigna también la observación de la existencia del ácido acético entre los productos de la descomposición, en caliente, de la gaduína.

Acción fisiológica.—Inyectado el ácido morruico, al estado de sal neutra de sodio, en los animales, parece inofensivo; pero está dotado de una acción diurética casi tan enérgica como la que caracteriza á la morruína. Al contrario de lo que de ordinario sucede con el conejo de Indias, que emite con largos intervalos orinas turbias y poco abundantes, bajo la influencia de este compuesto, las emisiones se reproducen con frecuencia, aumentando en limpidez y cantidad. Al mismo tiempo se observa que el animal busca con avidez la comida; no pudiéndose dudar, por lo tanto, que el ácido morruico es un poderoso excitante del apetito y de la desasimilación nutritiva, siendo acaso uno de los más importantes elementos de la acción del aceite de hígado de bacalao.

BASES SIN CLASIFICAR

Asellina.

$C^{25}H^{32}N^{4}$.

En la notable memoria publicada por A. Gautier y su entonces preparador L. Mourgues, en 1889 (1), sobre los alcaloides del aceite de hígado de bacalao, se encuentra perfectamente descrita la base que esos autores designan con el nombre que sirve de epígrafe á esta descripción; nombre que deriva del que denomina la especie llamada *bacalao mayor (Asellus major)*.

Para obtenerla se trata por el éter la masa parda resultante, en el procedimiento empleado por Gautier y Mourgues para este estudio (y que en otro lugar describimos), de separar, sea á la presión ordinaria, sea en el vacío, las bases destilables á menos de 205—210°: se evapora después este disolvente y queda un residuo que se agota por agua acidulada con ácido clorhídrico, que casi lo disuelve en totalidad; la disolución, apenas coloreada y casi neutra, se precipita por el cloruro platínico, el que forma un cloroplatinato muy poco soluble, que descompuesto por el hidrógeno sulfurado á +100°, filtrando el líquido para separar el sulfuro de platino formado, concentrándole un poco en el vacío y precipitándole por fin por la potasa (en pequeño exceso), deja separarse la base libre bajo la forma de copos blancos que se depositan en el fondo del vaso, que debe ser alto y estrecho, muy poco á poco. Debe operarse en la obscuri-

---

(1) *Bulletin de la Soc. Chim.*, t. II, pág. 213, 1889.

dad, y, una vez terminada la formación del sedimento, se saca con un sifón el líquido que sobrenada, se lava rápidamente el precipitado sobre un filtro con agua á 0° (pues es un poco soluble á mayor temperatura), y se deseca en el vacío sobre una placa de porcelana absorbente.

La asellina se presenta en el estado libre bajo la forma de una masa agrisada, amorfa, no higrométrica, de una densidad igual á 1,05 aproximadamente. Expuesta al aire y á la luz toma color amarillo; en frío apenas tiene olor; pero en caliente desprende un olor aromático, suave y no desagradable, que recuerda el de algunas ptomainas, fundiéndose por fin, si se continúa aplicando el calor, en un líquido espeso y de color pardo. Esta base es casi insoluble en el agua, comunicándola, sin embargo, un ligero sabor amargo y una débil reacción alcalina; es soluble en el éter, y aun más en el alcohol. La potasa en pequeño exceso la precipita de su solución acuosa sin alterarla.

Con los ácidos forma sales cristalizables que se caracterizan, porque todas en presencia del agua se disocian parcialmente, separándose la base libre que se deposita.

En contacto del ácido sulfúrico se colorea primero en rojo débil. y después en pardo.

El ácido clorhídrico forma con la asellina un clorhidrato cristalizable en cristalitos pequeños, cruzados y enlazados comúnmente en forma de X, de sabor amargo y disociable por el agua.

Con el cloruro áurico forma un cloroaurato de color de caoba, muy poco soluble en agua fría y un poco más en caliente, de cuya disolución se separa oro metálico.

Con el cloruro mercúrico da un cloromercurato blanco, bastante soluble en el agua caliente, y que por enfriamiento se reune en masas formadas por cristales muy pequeños y bastante confusos.

El cloruro platínico forma un cloroplatinato de color amarillo, ligeramente anaranjado, que se disuelve en caliente, alterándose rápidamente; lo que acaso, aunque Gautier y Mourgues no lo precisan, sea debido á la misma causa que la llamada reacción de Anderson, que caracteriza las bases pirídicas.

El análisis de este cloroplatinato ha dado los resultados siguientes, que han permitido fijar su composición, su fórmula y su peso molecular:

	I.	II.	III.	Teoría para $C^{25}H^{34}N^{4}.2HCl.Pt.Cl^{4}$.
C.	37.40	»	»	37.50
H.	4.28	»	»	4.15
N.	»	7.60	»	7.00
Pt.	»	»	23.94	24.62
Cl.	»	»	25.88	26.63

Gautier y Mourgues consignan que la mínima cantidad de que podían disponer de esta substancia, que apenas llega á la $^{1}/_{15}$ parte del total de bases separadas del aceite de hígado de bacalao, les impidió estudiar su constitución, debiendo limitarse á ensayarla cualitativamente, y observando que cuando la asellina ha permanecido algún tiempo bajo el agua, expuesta á la luz difusa, cambia de color, poniéndose amarillenta, y por fin ligeramente verdosa: si en este estado se la disuelve en el éter, da un líquido apenas coloreado, que por evaporación rápida del disolvente abandona un residuo oleoso de color verde obscuro, que por desecación completa aparece amarillo.

La asellina, tratada por el ácido nítrico, se oxida, y el residuo toma color rojo de caoba intenso en presencia de la potasa.

Acción fisiológica.—Sobre la economía tiene la asellina una acción tanto más intensa y marcada, cuanto mayor es la cantidad que se administra: en pequeñas dosis determina la aparición de desórdenes respiratorios, disnea, anhelación y estupor: en dosis mucho mayores llega hasta producir fenómenos convulsivos, que á veces terminan por la muerte.

Constitución probable.—Como ya hemos expnesto anteriormente, Gautier y Mourgues nada dicen acerca de este punto, por la escasez de materia sobre la que han operado. Por nuestra parte sólo diremos que la fórmula de la asellina $C^{25}H^{32}N^{4}$ parece permitir incluirla en el grupo de las bases aromáticas poliazoadas de la fórmula general $C^{n}H^{2n-18}N^{4}$. No nos atrevemos, sin embargo, á hacerlo, por carecer en absoluto de dato alguno positivo.

Bases de la orina normal.

En 1880 publicó Pouchet sus primeros trabájos, emprendidos en 1878, sobre las bases que pueden hallarse en la orina normal.

De ellos resulta que en este líquido encontró un alcaloide fijo, oxidable, que da un cloroaurato y un cloroplatinato bien cristalizados, delicuescentes y oxidables; que posee una energía tóxica notable, marcadamente estupefaciente y tetanizante, y que á la muerte deja el corazón *en sístole*.

Posteriormente, en 1884, afirmó más los anteriores resultados; añadiendo que por su procedimiento especial, que en otro lugar hemos consignado, había llegado á aislar de las orinas normales una base en cristales fusiformes, agrupados en esferas irregulares; bastante soluble en alcohol acuoso, poco en el mismo líquido concentrado, é insoluble en éter y de reacción débilmente alcalina, que forma un cloroplatinato bien cristalizado, de color amarillo de oro, y que parece responder á la fórmula $C^7H^{12}N^4O^2$, ó bien $C^7H^{14}N^4O^2$.

Además, Pouchet había separado de la parte no dializable, obtenida de las orinas, en el curso de su procedimiento de extracción de estas bases, una substancia siruposa, incristalizable, de reacción neutra, precipitable por los reactivos generales de los alcaloides, alterable por el aire y resinificable por el ácido clorhídrico que responde á la fórmula $C^3H^5NO^2$.

Villiers ha rechazado la exactitud de las afirmaciones de Pouchet y del mismo Gautier: según él, en las orinas normales procedentes de individuos sanos, si se estudian diariamente, y no reuniendo las de diversos días, no se encuentran bases de las antes citadas; apareciendo, en cambio, á la menor indisposición del mismo individuo, aunque se trate de una simple bronquitis catarral: esto sucede, con mucho mayor motivo, si se trata de lesiones más ó menos antiguas ó persistentes; y Villiers admite, y de esta opinión participan en el día muchos fisiólogos, que del equilibrio que normalmente se establece entre la producción en el organismo de estas bases y su eliminación por la orina depende el estado de salud; estado que desaparece cuando predomina la primera sobre la segunda, á consecuencia de una verdadera autointoxicación, como con mucha exactitud llama Bouchard á estos estados patológicos. Así se explican fácilmente los accidentes mortales debidos á la uremia, á la fiebre puerperal, al coma diabético, y acaso á la septicemia en general.

Tudichum publicó en 1888, en las *Comptes rendus* de la Academia de Ciencias de París, y en 1889, en el *Boletín de la Sociedad*

Química de la misma ciudad. sus investigaciones sobre las bases de la orina. Tratando por el procedimiento que le es propio, y que en otro lugar hemos consignado, la orina, obtuvo las siguientes substancias, unas alcalóideas y otras no.

Omicolina. — Substancia sólida, insoluble en el amoníaco y soluble en el éter y el alcohol: presenta una banda de absorción en el espectro entre las rayas *D* y *E*, y posee una magnífica fluorescencia verde. La fórmula parece ser $C^{24}H^{38}NO^{5}$.

Ácido omicólico. — Posee las mismas reacciones de la omicolina, de la que se distingue en que es soluble en el amoníaco.

Uropitina. — No ha sido aislada todavía al estado de pureza; así es que sus reacciones son poco admisibles; se altera parcialmente en contacto del aire, y contiene 11 por 100 de ázoe.

Uromelanina. — Substancia insoluble en el alcohol y el éter, soluble en los álcalis; es precipitable por los ácidos; forma sales de bario, calcio, plata, plomo y zinc; unas ácidas, y otras básicas; se encuentra en la proporción de tres á cinco decigramos en la orina de veinticuatro horas, y parece ser que responde á la fórmula $C^{36}H^{43}N^{7}O^{10}$.

Todas estas substancias reunidas constituyen lo que Prout, ya en 1801, llamaba *urocromo:* este autor daba el nombre de *materia resinosa roja* y *materia resinosa negra* á las que hoy llama Thudichum respectivamente *uropitina* y *uromelanina*, no habiendo llegado á aislar la *omicolina* y el *ácido omicólico*, separados por este último.

El líquido del que se ha separado el urocromo al estado de combinación férrica insoluble da por enfriamiento, según Thudichum, la *uroteobromina*, isómera de la teobromina, que precipita, como base xántica que realmente es, con el acetato de cobre, distinguiéndose de su isómera en que no lo hace con el nitrato de plata.

Finalmente, ha extraído el mismo Thudichum de la orina, además de la creatinina, tres alcaloides, que son: la *reducina*, aislable gracias á la insolubilidad de su combinación bárica en el alcohol absoluto, que se reconoce bien por su enérgico poder reductor, que la permite rebajar al *minimum* las sales de cobre, mercurio y hierro, y porque precipita el metal libre de las de plata; su fórmula, todavía no bien conocida, parece ser, ó bien $C^{6}H^{11}N^{3}O^{4}$, ó bien $C^{12}H^{26}N^{6}O^{9}$: la *parareducina*, que ha sido separada al estado de combinación zíncica de la fórmula $C^{6}H^{9}N^{3}OZnO$, ó bien

$C^6H^9ZnN^3O^2$, y la *aromina*, substancia todavía no muy bien estudiada, que al quemarse desprende un olor aromático.

Mad. Eliacheff, en 1890, indica haber extraído de la orina una substancia básica de composición muy compleja, puesto que parece que contiene carbono, hidrógeno, oxígeno, azufre y fósforo, que no está bien demostrada todavía.

Para terminar esta ligera exposición, recordaremos que Gautier ha observado que las materias extractivas de la orina, solubles en el alcohol concentrado y casi incristalizables, que son sumamente tóxicas sobre los animales, tienen la propiedad, cuando se las calienta á $+200°$ con potasa y agua, de desdoblarse, dando al mismo tiempo uno ó muchos ácidos cristalizables y algunas bases de olor aromático que forman cloroplatinatos solubles y también cristalizables en agujas agrupadas formando hacecillos ó bloques mal definidos. Parece por lo tanto, y en vista de este desdoblamiento, que esas materias extractivas se conducen como una familia de amidas especiales, de las que se derivan por hidratación las ptomainas.

Base del carbunco.

En 1886 ha extraído Hoffa de los cultivos del *Bacillus anthracis* una base que, inyectada en los animales, determinaba la aparición de los mismos síntomas de la enfermedad, á la que dió el nombre de *antracina*. El mismo producto extrajo en seguida del cuerpo de los animales muertos de esta enfermedad. Hankin, Fränkel y Brieger, sin embargo, atribuyen á una toxalbúmina la acción de estos productos.

Martín ha separado del *Bacillus anthracis*, además de dos albuminosas y vestigios de peptonas, *una base* unida á una corta cantidad de tirosina y bencina.

La base es soluble en el agua, alcohol y alcohol amílico: no se disuelve en el cloroformo, el éter y la bencina. Da soluciones alcalinas y forma con los ácidos sales cristalizadas: las disoluciones son alcalinas, y con los reactivos ofrecen las reacciones generales del grupo, excepto con el ioduro mercúrico potásico.

Es sumamente venenosa, y pierde esta propiedad por la exposición prolongada al aire.

Bases del cólera.

En diferentes sitios de esta memoria nos hemos ocupado de las diversas bases que se han extraído, ó que se ha creído extraer, ya de los productos secretados directamente por los coléricos, ya de los obtenidos por el cultivo, en condiciones determinadas, del organismo al parecer específico de esta enfermedad. En este lugar sólo recordaremos el trabajo de Pouchet sobre la ptomaina, que separó por tratamientos por el cloroformo de las deyecciones de los coléricos; base que se presentaba constituyendo un líquido incoloro, con el olor característico de las bases piridicas, muy oxidable por el aire, de reacción francamente alcalina, que forma un clorhidrato que se disocia con gran facilidad por la acción del calor, y que reduce enérgicamente el ferricianuro de potasio. Pouchet refiere que, al evaporar con cuidado en baño de maría ese clorhidrato, y habiendo sin duda absorbido sus vapores, sufrió un principio de intoxicación con todo el cuadro sindrómico de la invasión colérica; dato que parece confirmar las observaciones hechas por Le Bon en 1885 en Komba-Komum (India inglesa), en cuyo punto, y en la proximidad de una pagoda, en el interior de la cual se hallaba un estanque extenso que servía de depósito á una gran cantidad de materias orgánicas, reinaba de ordinario el cólera con gran intensidad: notando este observador que con sólo permanecer diez minutos cerca de este depósito, absorbiendo los productos volátiles que de él se desprendían, se vió atacado por violentos cólicos y una diarrea que persistió muchas horas: estas dos observaciones parecen indicar la existencia de bases volátiles á una temperatura no muy elevada, que pueden causar sus efectos tóxicos por simple absorción por las vías respiratorias.

Diremos también que Oliveri ha deducido de sus trabajos hechos en 1886 sobre los cultivos del bacilo de Koch, que las bases extraídas por Pouchet y Villiers, y por Nicati y Riesch, no existen formadas ni en esos cultivos ni en el contenido intestinal de los coléricos, y por lo tanto en sus vómitos y diarreas, siendo tan sólo el resultado de las manipulaciones llevadas á cabo durante la extracción.

Recordaremos también que Brieger, por su parte, ha extraído de

los cultivos del bacilo de Koch la *putrescina*, la *cadaverina* y la *colina*: la *metil-trimetilamina*; la *creatinina* y la *metilguanidina*; y, por último, la base $C^3H^{10}N^2$, ya estudiada por nosotros en otro lugar, y otra, de composición todavía desconocida, á las que considera como producidas especialmente por el bacilo en cuestión.

Finalmente, diremos que en la colerina de los niños han hallado, en 1890, Baginsky y Stadthagen una substancia venenosa, que consideran como idéntica probablemente con la base $C^7H^{17}NO^2$, extraída por Brieger de la carne de caballo en putrefacción, y que Villiers algunos años antes, en 1885, extrajo de los órganos de dos coléricos fallecidos en las salas del profesor Hayem una base líquida; de sabor acre y de olor á espino cerval bien caracterizado; de reacción alcalina franca; que precipita en blanco por el *reactivo* de *Mayer*, el *bicloruro* de *mercurio* y el tanino; en pardo por el *ioduro de potasa iodurado*; en amarillo por el agua *bromada* y por el *ácido pícrico*, y en blanco amarillento por el *cloruro* de *oro*; que reduce lentamente el *ferricianuro* de *potasio*, y que se colorea en violeta, coloración que desaparece rápidamente, por el *ácido sulfúrico puro*. Su acción fisiológica parece limitarse á hacer *más* lentos los latidos cardíacos.

Base extraida por Griffiths de la orina de los enfermos de coqueluche.

$C^5H^{19}NO^2$.

Griffiths ha extraído de la orina de los enfermos de coqueluche, y al mismo tiempo de los cultivos en placas del bacilo encontrado por Afanassieff en los productos segregados por aquéllos, una base cuya composición ha podido determinar, pero acerca de la cual suministra muy pocos datos (1).

Según él, la base libre aparece como una substancia sólida, blanca y cristalina, soluble en agua, dando una solución que precipita en blanco con el ácido fosfomolíbdico, en amarillo con el ácido pícrico, y en castaño con el ácido tánico.

Esta base se satura por el ácido clorhídrico formando un clorhidrato, el cual á su vez se combina con el cloruro áurico, constitu-

(1) *Compt. rend. Ac. Sc.*, t. CXIV, pág. 496, 1892.

yendo una sal doble, cuya fórmula probable, no indicada por Griffiths, debe ser $C^5H^{19}NO^2HCl.AuCl^3$; teniendo en cuenta que la base libre responde, según los datos suministrados por su análisis, á la empírica $C^5H^{19}NO^2$.

Ningún dato más conocemos, hasta el día al menos, acerca de sus propiedades químicas, ni sobre su acción fisiológica, no indicada siquiera en la nota de que hemos tomado estas noticias.

Base extraida por Griffiths de la orina de los diftéricos.

$C^{14}H^{17}N^2O^6$.

Indicada ya por Villiers en su trabajo sobre las orinas patológicas, citado en otro lugar de este estudio, ha sido aislada y caracterizada de un modo, si no completo, al menos lo suficiente para acreditar la que podríamos llamar su personalidad, por Griffiths (1) en el pasado año de 1891, operando no sólo sobre las orinas de los diftéricos, sino sobre los cultivos puros del bacilo de la difteria (*Bacillus diptheriæ* núm. 2, de Klebs y Lœffler), lo que confirma y da mayor autoridad á los resultados.

Se presenta la base libre bajo la forma de una substancia sólida, blanca y cristalina, sin que la nota de Griffiths precise más sobre sus caracteres físicos. Se combina con el ácido clorhídrico, dando un clorhidrato, y éste á su vez lo hace con el cloruro áurico, formando un cloroaurato.

La solución acuosa de su clorhidrato precipita: en amarillo, por los ácidos tánico y pícrico; en blanco, por el ácido fosfomolíbdico, y en pardo, por el reactivo de Nessler.

Según datos suministrados por el análisis practicado por Griffiths, su fórmula empírica es $C^{14}H^{17}N^2O^6$, sin que haya indicación ninguna respecto á su constitución, ni nos haya sido posible á nosotros inducir nada acerca de esta interesante cuestión.

Base extraida por Griffiths de la orina de los epilépticos.

$C^{12}H^{16}N^5O^7$.

La nota en que su autor anunciaba la extracción por vez pri-

(1) *Compt. rend. Ac. Sc.*, t. CXIII, pág. 656, 1891.

mera de esta base, apareció en la página 322 del tomo XXVI correspondiente á la 5.ª serie del *Journal de Pharmacie et de Chimie* (1892), siendo reproducido al poco tiempo en el número correspondiente al mes de Septiembre del mismo año (página 410) de *L'Union pharmaceutique*.

El procedimiento seguido por Griffiths consiste en alcalinizar el mayor volumen posible de orina por el carbonato sódico: agitarlo con la mitad de su volumen de éter; dejar reposar los líquidos y separar el éter. Se filtra éste: se agita con una solución acuosa al 10 por 100 de ácido tartárico, que forma con la base disuelta en el éter tartrato soluble en el agua; se separa el éter y la disolución acuosa se alcaliniza por el carbonato sódico, agitándola después de nuevo con la mitad de su volumen de éter puro, que separa la base, abandonándola en un estado suficiente de pureza por evaporación espontánea.

La base de los epilépticos es una substancia sólida, de color blanco, cristalizable en prismas oblicuos (sin que Griffiths precise el sistema á que pertenecen), solubles en agua y de reacción débilmente alcalina.

Se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato cristalizado, el cual á su vez lo hace con el cloruro áurico, dando lugar á la formación de un cloroaurato también cristalino.

La solución acuosa de la base que estudiamos, precipita en blanco verdoso con el cloruro mercúrico; en blanco amarillento con el nitrato de plata; en blanco con el ácido fosfotúngstico; en blanco parduzco con el ácido fosfomolíbdico, y en amarillo con el ácido tánico.

Su análisis conduce, según Griffiths, á la fórmula

$$C^{12}H^{16}N^{5}O^{7},$$

sin que pueda indicarse, por el momento al menos, nada referente á su constitución.

Esta base es venenosa, y llega á determinar la muerte después de un cuadro sindrómico formado por temblores repetidos, evacuaciones intestinales y urinarias involuntarias, dilatación pupilar y convulsiones violentas y continuadas.

Base de las enfermas de fiebre puerperal.

En la orina de las enfermas de esta afección se ha indicado la existencia de una base sumamente venenosa, cuyas reacciones y naturaleza aun no son conocidas.

Después de escritas las líneas que preceden, hemos visto que, en la sesión celebrada por la Academia de París el 31 de Octubre del año actual, ha presentado Griffiths una nota en la que asigna á la base antes citada la fórmula $C^{22}H^{19}NO^{2}$.

Base extraida por Griffiths de las orinas de los muermosos.

$C^{15}H^{10}N^{2}O^{6}$.

En la sesión celebrada el día 7 de Junio del año actual por la Academia de Ciencias de París, se presentó una nota de M. Griffiths dando cuenta de haber extraido, por el procedimiento que habitualmente utiliza, de las orinas de los enfermos de muermo una substancia básica, de color blanco, de aspecto cristalino y cuya solución en el agua da un precipitado de color verdoso con el ácido fosfotúngstico: blanco parduzco con el ácido fosfomolíbdico, y amarillo con el ácido pícrico: esta substancia se combina con el ácido clorhídrico, dando un clorhidrato incoloro y cristalizable, y esta sal á su vez se une con los cloruros de oro y platino, formando las sales dobles respectivas, cuyo estudio cristalográfico y aun químico completo no parece estar terminado por su autor.

La fórmula de esta base, aun no rectificada, parece ser $C^{15}H^{10}N^{2}O^{6}$, y su acción fisiológica venenosa, sin que posteriormente hayamos podido hallar más detalles que amplíen esta brevísima descripción.

Base extraida por Griffiths de las orinas de los pneumónicos.

$C^{20}H^{26}N^{2}O^{3}$.

En la misma nota en que Griffiths anunciaba á la Academia de Ciencias de París el descubrimiento en las orinas de los muermosos de la base de que en otro lugar nos ocupamos, participaba que de análoga secreción de los pneumónicos había logrado extraer un prin-

cipio blanco, cristalizable, soluble en agua, de reacción alcalina y cuyas disoluciones precipitan en blanco con el ácido fosfotúngstico: en blanco amarillento con el ácido fosfomolíbdico. y en amarillo con el ácido pícrico. precipitado que es ligeramente soluble al cabo de algún tiempo. También precipitan con el reactivo de Nessler.

La fórmula de este cuerpo parece ser (según Griffiths) $C^{20}H^{26}N^{2}O^{3}$.

Base extraida de los individuos afectos de quemaduras extensas de la piel.

En 1892 Kianitzin ha indicado que en la sangre, la orina y los órganos de los individuos y animales afectos de quemaduras extensas de la piel existe una base, todavia muy poco estudiada. que se presenta bajo la forma de un cuerpo amorfo de color amarillo parduzco, de olor desagradable, soluble en el agua y el alcohol. insoluble en el éter y de marcada acción tóxica. Nada más se sabe acerca de su constitución y propiedades.

Base de la rabia.

De 100 cerebros de perros fallecidos en medio de accesos de rabia convulsiva, ha extraído Anrepp, de Karkow, próximamente *cinco decigramos* de una substancia alcalóidea que á dosis muy refractas reproduce los fenómenos de esta terrible enfermedad en los animales sanos. Igualmente ha conseguido extraer de las médulas de algunos conejos, inoculados también de la rabia, una base sumamente venenosa que parece reproducir la enfermedad si se la hace absorber por la vía endérmica á otros animales. Acerca de sus propiedades químicas no tenemos noticias detalladas.

Bases segregadas por el bacilo de la tuberculosis.

Dada la importancia inmensa que todo cuanto se refiere á esta enfermedad terrible, que constituye un verdadero azote de la humanidad, tiene, no es de extrañar la abundancia de las tentativas hechas para averiguar cuantos datos puedan referirse á la naturaleza y modo de producirse de las causas á que obedece. Desgraciadamente—como dice con muy buen acuerdo Gamaleia.—si las tentativas

son muchas, los resultados dejan bastante que desear. Zuelzer asegura haber extraído de los cultivos en agar-agar del *bacillus tuberculosis* una base venenosa, acerca de la cual apenas da detalles: Crookshank y Herroun (el pasado año de 1891) anunciaron que, por su parte, habían hallado una base, al mismo tiempo que una albuminosa, no sólo en los cultivos, sino en el mismo tejido tuberculoso de las vacas: la base tenía, como acción fisiológica principal, la de producir una elevación de la temperatura media de los animales á los que se inyectaba.

Kuntz, por su parte, dice: que cultivando el bacilo específico que nos ocupa, en una mezcla de suero, albúmina y páncreas de buey, ha llegado á obtener una mezcla de ptomaínas, que ha aislado siguiendo el método de Brieger, y entre las cuales cree haber hallado la *etilenoimina* ó *espermina*. Esta mezcla, á la dosis de 0,01, mata un topo en un espacio máximo de tiempo de una hora.

A consecuencia de la preparación por el Dr. Koch de la famosa *tuberculina*, se han multiplicado los trabajos acerca de esta substancia, si bien dejando mucho que desear por lo que se refiere á precisión y exactitud. Según sus descubridores, Brieger y Proskaüer, el principio activo de ese preparado no es realmente un alcaloide, sino más bien un principio análogo á los albuminoides; no siendo, sin embargo, una toxalbúmina, porque soporta las altas temperaturas y dializa fácilmente; ni una peptona, porque precipita con el acetato de hierro. El análisis de la *tuberculina*, calculado para el producto privado de cenizas, de las cuales contiene, aun después de purificado, del 16 al 20 por 100, arroja las siguientes cifras:

Carbono	de 47,02 á 48,13	por 100
Hidrógeno	» 7,06 á 7,55	» »
Nitrógeno	» 14,45 á 14,73	» »
Azufre	» 1,14 á 1,17	» »

Hahn, de Berlín, como consecuencia de sus estudios sobre esta substancia, se inclina á creer que su *principio activo* es una verdadera toxalbúmina; y Hunter cree que es una mezcla de tres *albumosas* y dos alcaloides, que no ha analizado.

Como se ve, nada se sabe de positivo en el día sobre producto tan discutido, tan encomiado un tiempo y tan criticado después, sin motivo bastante, en nuestra opinión, ni para lo uno ni para lo otro.

Base extraida por Griffiths de los cultivos puros del Bacillus pluviatilis. Gr.

$C^9H^{21}N^2O^5$

Utilizando el último procedimiento recomendado por Gautier en su *Chimie Biologique*, publicada con fecha del año actual, ha extraído Griffiths de los cultivos puros sobre gelatina peptonizada del nuevo bacilo por él descubierto en el agua de lluvia, el *Bacillus pluviatilis*, una base (1) sólida, de color blanco, cristalizable en agujas ó prismas clinorrómbicos, nacarados, de sabor ligeramente amargo; neutros á los reactivos coloreados: soluble en 80 partes de agua á +17°; muy soluble en el mismo líquido hirviendo: bastante en alcohol concentrado y cloroformo, y muy poco en el éter.

Su análisis ha dado á Griffiths resultados que conducen á la fórmula

$$C^9H^{21}N^2O^5,$$

siendo esos resultados todos los siguientes:

	Hallado I	II	III	Calculado para $C^9H^{21}N^2O^5$
Carbono..............	45,43	45,52	45,49	45,57
Hidrógeno............	8,82	8,78	»	8,86
Nitrógeno............	11,84	»		11,81
Oxígeno..............	»	»	»	33,76

Este cuerpo se combina con el ácido clorhídrico dando un clorhidrato cristalizable, el que á su vez se une á los cloruros de oro y de platino, dando respectivamente un cloroaurato y un cloroplatinato, el último de los cuales contiene (en 100 partes) 22,23 de platino y 6,32 de nitrógeno. Las dos sales dobles son cristalinas.

La solución acuosa de la base precipita en blanco por el fosfomolibdato de sosa; en castaño por el reactivo de Nessler, y en amarillo por el ácido tánico.

Aunque su origen es todavía desconocido, es indudable que se forma como consecuencia del desarrollo en la gelatina peptonizada,

(1) *Bulletin de la Societé chimique de Paris*, 3.ª serie, t. VII, pág. 332.

y á expensas de sus elementos, del *Bacillus pluviatilis*, siendo, ó bien un producto de secreción de éste, ó bien un residuo de la descomposición de aquélla.

Su acción fisiológica es la de un diurético enérgico, no siendo sensiblemente venenosa.

Base extraida por Griffiths de los cultivos del Micrococcus tetragenus.

$C^5H^6NO^2$.

En la sesion celebrada por la Academia de Ciencias de París el 12 de Septiembre del año actual, presentó A. Gautier una nota de Griffiths en la que anunciaba haber extraído de los cultivos sobre gelatina peptonizada del *Micrococcus tetragenus*, que se aisla fácilmente de los esputos de los tísicos, siguiendo su procedimiento habitual, una substancia sólida, blanca y cristalizable en agujas prismáticas, con todos los caracteres y reacciones generales de los alcaloides y con una acción venenosa bien marcada, pues produce la muerte, aplicada por la vía hipodérmica, dentro de las treinta y seis horas.

Su fórmula es

$C^5H^6NO^2$.

Sus reacciones principales son:

Ácido tánico: precipitado de color castaño, ligeramente soluble.

Reactivo de Nessler: precipitado verde.

Precipita además con los *ácidos fosfotúngstico, fosfomolíbdico y pícrico.*

Forma clorhidrato, cloroplatinato y cloroaurato cristalizables.

Griffiths admite como incuestionable que esta base es un producto de la descomposición química de las moléculas albuminoides de la gelatina peptonizada durante la vida del *Micrococcus tetragenus* á que debe su origen.

Base de Guareschi.

$(C^{14}H^{12}N^2O^4)$.

Descubierta por Guareschi en 1887, al mismo tiempo que la coridina, $C^{10}H^{15}N$, en la fibrina de buey en putrefacción durante ocho ó

nueve meses, sin más que agitar directamente con cloroformo el líquido alcalinizado por un exceso de barita.

Es una substancia que cristaliza en láminas brillantes; fusibles á +248—250° en un líquido que, por enfriamiento, cristaliza de nuevo. Es soluble en el agua y el alcohol, y muy poco en el cloroformo; su solución acuosa es neutra ó ligeramente ácida, y presenta todas las reacciones generales de los alcaloides. Precipita en blanco con la solución de nitrato de plata. Calentada hacia +280—290° se descompone, y á una temperatura todavía más alta desprende vapores blancos, irritantes y de reacción apenas alcalina. Calentada con cal desprende vapores alcalinos y un líquido que se conduce de igual manera con el cloruro de oro y con los ácidos pícrico y molíbdico, que la base primitiva.

Guareschi hace notar que el precipitado que el cloruro platínico produce en la solución clorhídrica de esta substancia tiene el aspecto, las propiedades y la composición mismas del cloroplatinato de coridina $(C^{10}H^{15}N.HCl)^2Pt.Cl^4$.

El autor apunta la idea, para él, sin embargo, todavía dudosa, de que acaso esta base puede ser un ácido amidado de constitución desconocida.

Nosotros, teniendo en cuenta la relación que encuentra Guareschi entre el cloroplatinato de esta base y el de coridina, creemos que acaso el alcaloide que estudiamos sea un ácido dicarbopirídico, en cuya composición entre la toluenoamina, pudiendo entonces representarse su constitución por el esquema siguiente:

```
        C—C⁷H⁶NH²
  HC╱ | ╲C—COOH
   ‖  |  ‖            = C¹⁴H¹²N²O⁴.
   ‖  |  ‖
  HC╲ | ╱C—COOH
        N.
```

$$= C^{14}H^{12}N^2O^4.$$

Base $C^{32}H^{31}N$.

En 1878, y con motivo de un caso químico legal, obtuvieron Brouardel y Boutmy una base que les dió todas las reacciones que caracterizan á la veratrina, tanto las de carácter químico como las fisiológicas: posteriormente, Delezinier, en 1889, consiguió obtener

una mayor proporción de esta base, que estudió detenidamente, siendo una de las más curiosas deducciones de su trabajo la de que esas reacciones que establecen la analogía de esta base con la veratrina no se producen más que en contacto del aire, para comprobar lo cual ideó un aparato en el que se puede operar en una atmósfera de un gas inerte, como el ázoe, por ejemplo, aparato que hemos descrito en su lugar correspondiente. (Véase procedimientos de extracción.)

Este alcaloide es una base oleosa, casi incolora, de olor aromático, muy poco soluble en el agua, soluble en todas proporciones en el alcohol, el éter, el tolueno y la bencina. Es sumamente oxidable, y forma sales muy delicuescentes con los ácidos. En opinión de Delezinier, esta base parece ser una amina de la fórmula R''—N.H, y hace notar el hecho, que juzga notable, de que se diferencia de la cebadina $C^{32}H^{49}NO^{9}$ tan sólo por el aumento en ésta de nueve moléculas de agua; coincidencia que, como con mucha razón dice Guareschi, probablemente no es más que puramente casual, lo que se comprende; porque de las mismas experiencias de Delezinier resulta que los espectros de absorción de las sales de esta nueva base difieren mucho de los que, en igualdad de condiciones, da la cebadina.

Bases de los alcoholes.

En 1869 Kramer y Pinner encontraron en las porciones más volátiles de los alcoholes del comercio una base que se combina con el ácido acético: estudiándola detenidamente, demostraron que se trataba de una mezcla de bases pirídicas, entre las que se hallaba la colidina. Esta observación fué confirmada posteriormente por Guareschi y Mosso.

Ludwig halló al poco tiempo en los vinos de Austria, y entre ellos en el famoso Tokay, indicios de trimetilamina: antes que el, Osser había caracterizado, entre los productos de la fermentación alcohólica de la sacarosa pura, en presencia de la levadura de cerveza, un alcaloide que respondía á la fórmula $C^{13}H^{20}N^{4}$, y que daba un clorhidrato muy higrométrico y alterable al aire y un cloroaurato con el aspecto de un precipitado coposo, amarillo y difícilmente soluble en el agua fría.

Morni publicó, en los *Comptes rendus* de la Academia de Cien-

cias de París, en 1888, una memoria en la que estudió las diferentes bases que pueden hallarse en los alcoholes de punto de ebullición elevado procedentes de la patata, las semillas y el orujo de uva *(fuselöls)*, y que obtuvo agitando estos productos con el ácido clorhídrico diluído: separando después las bases de los clorhidratos formados, y destilándolas; fraccionando los distintos productos, según su temperatura de ebullición, consiguió caracterizar así tres bases: una que hierve de +155° á +160°; otra de +171° á +172°, y la tercera de +185° á +190°, de las cuales sólo pudo estudiar con algún detalle la segunda, que lo hace de +171° á +172°, que tiene una composición que puede representarse por la fórmula $C^7H^{10}N^2$, y que es un líquido movible: incoloro; muy refringente; de olor nauseabundo, característico, algo parecido al de las bases pirídicas: de peso específico igual á 0,9826 á +12°; sin acción sobre el tornasol; muy soluble en agua, alcohol y éter y que forma sales cristalizadas, y entre ellas un clorhidrato en agujas finas. solubles en agua y alcohol, y un cloroplatinato

$$C^7H^{10}N^2(HCl)^2PtCl^4$$

igualmente soluble en esos dos vehículos. Su solución acuosa no precipita con el reactivo de Mayer en líquido neutro; pero sí lo hace si se añade un pequeño exceso de ácido clorhídrico. Precipita en blanco por el cloruro mercúrico y el ácido fosfotúngstico, y en amarillo por el fosfomolíbdico. Según Roberto Wurtz, esta base tiene una marcada acción venenosa.

Últimamente Lindet ha determinado la cantidad de bases que se hallan en los residuos de la destilación industrial de los alcoholes transformándolas en amoníaco, á cuyo efecto ha empleado el procedimiento de Kjeldahl: de igual manera ha practicado investigaciones análogas en diversos aguardientes, en el ron de melazas, etc.

Recordaremos también en este sitio el descubrimiento debido á Haitinger, y confirmado después por Guareschi y Mosso, de la piridina en el alcohol amílico; el de las bases $C^8H^{12}N^2$ y $C^{10}H^{16}N^2$ encontradas por Schrötter en la porción de los alcoholes de patata y de melaza que hierve entre +180° y +233°; y las indicaciones, no bien confirmadas todavía, de la existencia en la cerveza de principios alcaloideos de diversa índole, hechas por Moddermann, Lermer, Van Geldern, Dannenberg, Schoepp y Fassbender.

Base del maiz alterado.

Aunque se indica por Guareschi que, en 1872, Lombroso y Dupré habían señalado en el maíz alterado, al que por algunos se atribuye la etiología de la pelagra, la presencia de una substancia tóxica de reacciones alcaloideas; que en 1876 Zenoni y Brugnatelli habían extraído de esa misma substancia y del pan de maíz enmohecido una base venenosa, que por algunas de sus reacciones se parece á la estricnina, y que Ballard, en 1885, había separado, de la harina conservada largo tiempo en sacos, indicios de alcaloides, no poseemos dato alguno preciso acerca de este interesante asunto que pueda considerarse como hecho indiscutible y definitivamente adquirido para la historia de este grupo de bases.

Bases fisiológicas diversas.

Con este epígrafe vamos á enumerar algunas que se han indicado sin precisar nada acerca de su constitución en la mayor parte, y que en el momento presente están casi todas en tela de juicio entre los químicos que estudian estos asuntos.

De la leche afirma Wynter Blyt que ha separado dos alcaloides á los que llama *galactina* y *lactocromo*: el primero forma, con el óxido de plomo, el compuesto $C^{54}H^{78}N^{4}O^{45}(PbO)^{23}$, fórmula que, segun Vaughan Novy, es $Pb^{2}O^{3}C^{54}H^{18}N^{4}O^{25}$; y el segundo, con el de mercurio, da otro que puede representarse por $C^{6}H^{18}NO^{6}HgO$.

En la grasa humana ha encontrado Maurice de Thierry, en 1889, algunas bases fijas y volátiles, no habiendo podido caracterizar entre todas ellas más que la trimetilamina.

En el hígado humano normal, Paterno y Spica han podido caracterizar dos bases: una que da un clorhidrato y un sulfato ácido, dotados de una bella fluorescencia violeta, y que reduce el ferricianuro de potasio, y otra que se parece mucho á la neurina. Morell, empleando el método de Gautier, ha separado del mismo órgano una base que forma un clorhidrato, un cloroaurato y un cloroplatinato cristalizados, y cuya composición no ha podido fijar; y Marino-Zuco ha extraído del hígado, el bazo y la sangre fresca

una base que resultó ser la neurina; emitiendo este químico la opinión de que todas las bases que se han separado del organismo sano no son otra cosa que esta misma neurina.

En la saliva asegura Gautier que se encuentra, en muy corta cantidad, una base tóxica.

Del cerebro fresco han extraído Guareschi y Mosso, por el procedimiento de Stas-Otto, trimetilamina, colina, neurina y una cortísima porción de substancias tóxicas que presentan las reacciones de los alcaloides, pero cuya naturaleza les fué imposible de determinar.

Los mismos autores, en 1882 y 1883, han separado de la carne fresca de gallina una substancia neutra, la *metilidantoina,* cuya fórmula es $C^4H^6N^2O^2$, y Marino-Zuco asegura que en la albúmina de huevo reciente se encuentran indicios de ptomainas.

Finalmente; en el aire expirado asegura Roberto Wurtz que se halla una base volátil que precipita con la solución de iodo en ioduro de potasio, que da un cloroplatinato cristalizado en agujas, y un cloroaurato soluble: estos resultados son rechazados por Dastre, Lage, Lehmann y Hessen, que han obtenido un resultado negativo repitiendo estas experiencias. Por nuestra parte podemos decir lo mismo, pues no nos ha sido posible comprobar la existencia de esa base operando en la misma forma prescrita por Wurtz.

Bases venenosas de los animales.

En 1852, Cloëz y Gratiolet encontraron en la secreción venenosa de la salamandra manchada *(Salamandra maculata)* una base tóxica de la fórmula $C^{34}H^{60}N^2O^3$, que posteriormente, en 1866 y 67, fué estudiada por Zalewski: es una substancia amorfa, soluble en el alcohol y el agua, de reacción alcalina, no volátil, que da sales neutras con los ácidos y que forma un clorhidrato que puede representarse por la fórmula $C^{34}H^{60}N^2O^3 2HCl$.

Calmels ha encontrado en el veneno del sapo común la *metilcarbilamina* $C.H^3N \equiv C$ y el ácido *isocianacético* $C \equiv N—CH^2—CO^2H$.

El mismo químico ha extraído de la secreción tóxica del *Triton cristatus* una pseudolecitina que se desdobla con gran facilidad en

dioleína, y un ácido nuevo, el ácido α. isocianpropiónico

$$C \equiv N-CH-CH^3-CO^2H,$$

cuyo ácido á su vez se descompone en alamina y ácido fórmico.

Todos estos ácidos son sumamente venenosos, como lo son las carbilaminas á que dan origen por separación del anhídrido carbónico.

Capparelli, por su parte, asegura (en 1883) que el veneno del referido *Triton cristatus* no contiene alcaloide alguno, y sí solamente un ácido no azoado, al cual debe su acción tóxica.

Wynter Blyth halló en 1877, en el veneno de la *cobra capello* de la India (*Naja tripudians*) una substancia acídula cristalizable, cuyo estudio completo no pudo llevar á cabo. En 1881, Gautier encontró en la misma secreción dos bases, pero en proporción sumamente pequeña. En el día, como en su lugar veremos, se atribuye la acción venenosa de estas secreciones á la presencia en ellas de esos principios especiales que reciben el nombre de toxalbúminas.

En 1888 A. Mosso ha encontrado en algunos peces, sobre todo en la sangre del congrio, una substancia albuminoidea sumamente venenosa, á la que ha dado el nombre de *ittio-tóxico:* en la sangre de la anguila, Ugolino Morso ha descubierto un principio análogo, también albuminóideo. De la misma naturaleza, indudablemente, son las substancias tóxicas á que deben su acción ciertos pescados de los mares del Japón y Australia, y entre ellos muy especialmente los del género *Tetrodon.*

Finalmente, recordaremos que en algunos insectos, como la *Melolontha vulgaris* y el mismo *Bombyx mori*, se han hallado por Schreiner y A. Gautier, respectivamente, principios alcalóideos. Al separado del primero de los dos que acabamos de citar, le llamó Schreiner *melolontina*, asignándole la fórmula $C^5H^{12}N^2SO^3$: se presenta bajo la forma de cristales aciculares, brillantes, solubles en el alcohol, difícilmente en el agua fría, é insolubles en el éter y alcohol absoluto; tienen reacción neutra y producen compuestos solubles con los ácidos y álcalis minerales.

Espasmotoxina.

Base retirada también por Brieger de los cultivos del bacilo del tétanos, y cuya fórmula no es todavía conocida: es sólida; forma un

clorhidrato muy soluble y un cloroplatinato sólido, cristalizable, fusible á +210°, y que contiene 30,6 de platino por 100.

Es una base muy venenosa, que determina la muerte en medio de violentas convulsiones.

El mismo Brieger ha encontrado, en los líquidos procedentes del desarrollo del referido bacilo, dos substancias más, de carácter alcalino; una de las cuales, que forma un clorhidrato delicuescente y un cloropatinato que cristaliza en pajitas fusibles á +240°, y que tiene marcada acción tetanizante, parece sea una diamina; y la otra, de la fórmula $C^6H^{13}NO^2$, que carece de acción venenosa, lo que la distingue de su isómera la midatoxina, y cuyo cloroplatinato cristaliza en laminillas solubles en alcohol y agua, y fusibles á +197°, descomponiéndose, puede ser muy bien, según Guareschi, una amido-ácido, acaso de la fórmula $C^5H^{11}NH—CO^2H$.

Flogosina.

Substancia extraída por Leber, en 1890, de los cultivos del *Staphilococcus pyogenus aureus*, y mal conocida todavía, hasta el punto de no saber siquiera si es una verdadera base.

Es una substancia sólida, cristalizada en agujas, sublimable sin descomposición, y que no precipita con los cloruros de oro y platino ni con los ácidos fosfomolíbdico, fosfotúngstico, tánico y pícrico.

Brieger ha estudiado con mucho detenimiento este alcaloide: para ello abandonó en la estufa, durante cuatro semanas, á una temperatura de +30—35°, 125 gramos de carne de vaca finamente dividida y reducida al estado de pasta, sembrada con un cultivo puro del *Staphylococcus:* de vez en cuando agitaba los matraces en que está distribuída la materia para dispersar y desagregar las colonias que se formaban constantemente en la superficie del medio de cultivo.

Pasadas las cuatro semanas sometió la mezcla, en la cual aparecía casi totalmente disuelta la carne, al tratamiento por él seguido de ordinario para la extracción de las ptomainas. El cloruro mercúrico no precipitó en la solución alcohólica más que peptona, encontrándose en cambio en el líquido una notable proporción de amoníaco y pequeñas cantidades de una base que carecía de propiedades tóxicas.

Su clorhidrato, purificado por repetidas cristalizaciones en el alcohol, se presentó en agujas incoloras, inalterables al aire, que formaban un cloroplatinato con 32,93 por 100 de platino, y que, disueltas en el agua, se conducían con los reactivos del modo siguiente:

Ácido fosfotúngstico: precipitado blanco, soluble en un exceso de reactivo.

Ácido fosfomolíbdico: precipitado coposo de color amarillo.

Ácido iodhídrico iodado: precipitado en gotitas oleosas.

Ácido pícrico: precipitado en agujas cristalinas, amarillas.

Ioduro de cadmio y potasio: coloración rosa débil.

Ioduro de bismuto y potasio: precipitado en agujas cristalinas de color rojo pardo.

Ferricianuro de potasio y cloruro férrico: coloración azul intensa.

Brieger, considerando que esta base no ha sido hallada anteriormente por él en sus investigaciones sobre los productos de la putrefacción, atribuye su presencia en este caso exclusivamente al desarrollo del *staphilococcus pyogenus aureus.*

Midaleína.

Base aislada por Brieger en los líquidos de la putrefacción de las materias animales, pasados siete días, y que únicamente pudo reunir en alguna cantidad hasta las tres semanas de presentada aquélla.

Es una substancia que, si bien se combina con el cloruro mercúrico, da una sal doble que no es insoluble más que en el alcohol absoluto, lo que supone una gran dificultad para su separación completa: por otra parte, su clorhidrato no cristaliza más que con una gran dificultad, liquidándose rápidamente en contacto del aire, lo que impide casi en absoluto su análisis; si á esto se añade que la única sal que hasta cierto punto puede obtenerse cristalizada en agujas microscópicas, reunidas en penachos, que es el cloroplatinato, lo fué en cortísima cantidad, se comprenderá el por qué aun no es conocida su fórmula, ni mucho menos su constitución; aunque Brieger, fundándose en los escasos datos que por el único análisis que practicó, y que á continuación consignamos, indique que acaso pueda ser una diamina análoga á la putrescina ó la cadaverina, y dotada de cuatro á cinco átomos de carbono.

Su cloroplatinato dió al referido autor 38,74 por 100 de platino, 10,83 de carbono y 3,23 de hidrógeno.

El clorhidrato de esta base da:

Con el cloruro de oro, el ioduro mercúrico potásico y el ácido pícrico, unas á modo de gotitas oleosas y amarillentas.

Con el ácido fosfomolíbdico, un precipitado amarillo amorfo.

Con el ácido fosfotúngstico, un precipitado blanco, soluble en un exceso del reactivo.

Con el ioduro bismútico potásico, el ioduro potásico iodurado y el ácido iodhídrico iodado, una substancia oleosa de color pardo sucio.

Reduce el ferricianuro de potasio inmediatamente.

Acción fisiológica.—Es muy curiosa y digna de consignarse con detalles.

Inyectada en corta dosis bajo la piel de los conejillos de Indias, provoca la salivación y el lagrimeo; se dilatan las pupilas *ad maximum*, y se hacen insensibles á la luz: se inyectan fuertemente los vasos del pabellón de la oreja; la temperatura rectal se eleva uno ó dos grados, se erizan los pelos, notándose de vez en cuando algún escalofrío; aumentan los movimientos peristálticos del intestino, y aparece una marcada somnolencia. Poco á poco decrecen esos síntomas con la salivación: se retardan los movimientos del corazón y los respiratorios primitivamente acelerados; palidecen las orejas, desciende la temperatura y llega á restablecerse el estado normal. A dósis tóxica (cinco miligramos para un conejo de Indias) los efectos son más violentos: se presenta primero la parálisis de los miembros posteriores, luego la de los anteriores, interrumpida á veces por violentas sacudidas de diversos grupos musculares; la respiración es penosa, jadeante; el animal levanta la cabeza, como si le faltase aire; se echa, hace deposiciones involuntarias, sobre las que permanece; trata de huir de tiempo en tiempo, y por fin muere con el corazón en *diástole* y el intestino y la vejiga como contraídos, sin ofrecer otra lesión particular.

De las aguas madres de donde se habia separado la midaleína, Brieger extrajo otra diferente, cuyo punto de ebullición oscilaba entre +284 y — 285°, cuya base, saturada por el ácido clorhídrico, cristalizaba en hermosas agujas; muy solubles aun en alcohol absoluto.

Este clorhidrato formaba á la manera de productos oleosos con el cloruro de oro y con el ácido pícrico: reducía en el acto el ferricianuro de potasio y se combinaba con el cloruro platínico, dando un cloroplatinato extremadamente soluble en el agua, de la cual, por concentración, se depositaba bajo la forma de agujas microscópicas.

Este cloroplatinato, disuelto en el éter, cristalizaba también en agujas delgadas, que dieron á Brieger el 30,36 por 100 de platino. Este autor presume que sea ésta una base pirídica, aunque sin razón ninguna en qué apoyarse.

Morruína.

$C^{19}H^{27}N^{3}$.

De las aguas madres de las que se ha separado el cloroplatinato de asellina han extraído Gautier y Mourgues otro cloroplatinato formado por una base nueva, operando del modo siguiente:

Se concentran ligeramente esas aguas madres, las cuales, por esta segunda concentración, dejan depositar una nueva porción, si bien sumamente pequeña, de la sal de asellina; se separa ésta y se continúa la concentración en el vacío, hasta que empiezan á depositarse unos cristales mucho más abundantes y más solubles que los anteriores que ya existen solos en la disolución, la que comprobaron los autores analizando por separado las diversas cristalizaciones obtenidas en esta última concentración, obteniendo resultados idénticos para todas ellas.

Reunidos todos estos productos cristalinos, se purifican, disolviéndolos en agua hirviendo y cristalizándolos de nuevo. El producto puro se descompone por el hidrógeno sulfurado gaseoso, y el líquido, separado del precipitado de sulfuro de platino por filtración, se concentra, adiciona con potasa y agita con éter, el cual abandona, por evaporación espontánea, una base nueva, al estado libre, bajo la forma de un líquido oleoso muy espeso y casi totalmente incoloro.

Gautier y Mourgues han dado á esta nueva base el nombre de *morruína* (del nombre del abadejo mayor, *Gadus morrhua*), teniendo en cuenta su origen, su abundancia, puesto que forma por sí sola algo más de la tercera parte en peso del total de bases extraídas del aceite de hígado de bacalao, y sus notables propiedades

fisiológicas, que parecen explicar una de las virtudes curativas más principales de este aceite.

Los análisis practicados sobre el cloroplatinato de esta base dan los siguientes resultados:

	I	II	III	IV	V	Calculado para $C^{14}H^{27}N^{3}2HCl—Pt.Cl^{4}$.
C.	31,83	31,80	32,00	»		32,15
H.	4,01	3,93	4,19	»	»	4,09
N.	»	»	»	6,48	»	5,92
Pt.	»	»	»	»	28,13	27,78
Cl.	»	»	»	»	30,41	30,08

Corresponde á esta base, por lo tanto, la fórmula $C^{19}H^{27}N^{3}$; su peso molecular es 297, y puede saturar dos moléculas de ácido clorhídrico para formar una sal neutra.

Es una base oleosa, de color ligeramente amarillento, de olor suave y agradable, que recuerda un poco el de la jeringuilla: sobrenada en el agua, en la que se disuelve muy ligeramente; es muy soluble en el alcohol y éter, y muy alcalina; cauteriza fuertemente la lengua si se pone en contacto con ella; atrae con poca intensidad el ácido carbónico del aire.

En presencia de las sales de cobre precipita el óxido cúprico de ellas, pero sin llegar á redisolverlo ni á dar coloración marcada (azul), como sucede con otras bases naturales.

Se combina con el ácido clorhídrico, dando un *clorhidrato* cristalizable en grupos estrellados, en agujas incoloras, terminando por apuntamientos muy agudos. Algunos cristales presentan caras curvas, análogas á las de las piedras de afilar, siendo esta sal muy delicuescente.

El *cloroaurato* es una sal poco soluble en frío, y más en caliente, reduciéndose entonces rápidamente.

Con el cloruro mercúrico esta base da un *cloromercurato* soluble.

La combinación que forma con el cloruro platínico es bastante soluble en el agua fría, y mucho más en la caliente, en la que se altera con rapidez. Cristaliza en agujas microscópicas, barbadas, y á veces en masas redondeadas, constituídas por cristales aglomerados.

El clorhidrato de morruína precipita en blanco por el ioduro doble de mercurio y potasio.

Gautier y Mourgues declaran no haber llevado más lejos el estudio de las propiedades de esta base, por reservar una parte para el estudio de su interesante acción fisiológica. Sin embargo, hacen notar que la base llamada *dihidrotetrapicolinmetan*, de la fórmula

$$CH \begin{cases} C^6H^{10}N \\ C^6H^8N \\ C^6H^8N, \end{cases}$$

tiene la misma fórmula empírica $C^{19}H^{27}N^3$ que la morruína.

Por nuestra parte creemos que esta base puede ser incluída en el grupo de las aromáticas y entre las triazoadas de la fórmula general $C^nH^{2n-11}N^3$, en cuya serie ocuparía el catorce lugar.

Acción fisiológica.—Dada la proporción en que existe la morruína en el aceite de hígado de bacalao, puede afirmarse que una cucharada de las de sopa de éste contiene $0^{gr},0022$ de aquella base, cantidad que corresponde á $0^{gr},003$ de su clorhidrato, y que no es despreciable si se tiene en cuenta su actividad. Es poco ó nada tóxica, pero en cambio posee propiedades diuréticas y diaforéticas notables y muy marcadas. Es un estimulante sumamente poderoso de la desasimilación, y de aquí la diuresis abundante que produce y el aumento que determina en el apetito. Inyectados en el tejido muscular de un conejo de Indias de 235 gramos de peso $0^{gr},029$ de clorhidrato de morruína, le hicieron orinar cinco veces en dos horas y doce minutos, perdiendo por este medio doce gramos y medio de su peso primitivo. Proporcionalmente un hombre habría perdido 3.872 gramos de orina, y eso que el adulto elimina como máximum normal en las 24 horas 1.400 gramos de orina.

En los pájaros se observan los mismos fenómenos de excitación del apetito y de desasimilación poderosa.

Hace ya largo tiempo que se han señalado por los autores las propiedades diuréticas, diaforéticas y excitantes del apetito del aceite de hígado de bacalao: parece, por lo tanto, que la acción fisiológica de la morruína explica perfectamente estos efectos.

Peptotoxina.

Brieger ha extraído de los productos de la digestión gástrica de la fibrina una substancia especial, á la que dió el nombre de *peptotoxina*, y que se presenta sólida; soluble en el alcohol amílico, ácido ó alcalino, más difícilmente en frío que en caliente; insoluble por completo en el éter, la bencina y el cloroformo, y enteramente soluble en agua: su disolución precipita en blanco con los *ácidos fosfomolíbdico* y *fosfotúngstico;* en amarillo con los *ioduros de cadmio* y *potasio* y *de mercurio* y *potasio:* en rojo por el *ioduro de bismuto* y *potasio*, y en pardo con el *ácido iodhídrico iodado* y con la *solución de iodo:* reduce el *ferricianuro potásico* en presencia del *cloruro férrico*, formando azul de Prusia, y precipita con los *cloruros de oro* y *mercurio*, no haciéndolo, en cambio, con el de platino.

Con el reactivo de Millon da un precipitado blanco, que por ebullición pasa al rojo.

Brieger no ha podido, hasta la fecha al menos, precisar nada sobre la constitución de esta base. Su acción tóxica es evidente, y este autor la ha estudiado sobre las ranas, en las que produce un estado paralítico y una insensibilidad generales.

Béchamp también ha establecido que en las indigestiones gástrica y pancreática se forman normalmente substancias que dan las reacciones de las bases putrefactivas con el reactivo de Mayer, el ioduro potásico iodurado, el cloruro platínico y el ferricianuro de potasio.

Salkowski niega la existencia de la peptotoxina de Brieger, afirmando que en las digestiones pépticas de albúmina, ó de otro albuminoide cualquiera en estado de pureza y sin principio de putrefacción marcado, no se forma substancia especial de carácter tóxico, perteneciendo la acción venenosa que estos productos ofrecen, cuando se les inyecta en la sangre, á los mismos albuminoides puros, y aun á la peptona que de ellos se deriva. Lo mismo aseguran Bouveret y Devic, muy recientemente, en 1892, y Riva-Rocci ha hecho notar, en el mismo año, que en el estómago de los dispépticos se producen acciones putrefactivas que dan origen, efectivamente, á algunas bases venenosas; pero esto como caso anormal y verdaderamente fuera de las condiciones ordinarias de la salud.

PIOCIANINA.

En 1859 comunicaba Fordos á la Sociedad de emulación para las Ciencias farmacéuticas sus primeras investigaciones sobre el principio colorante de la supuración azul, al que daba el nombre de *piocianina*, y en el año siguiente ampliaba y completaba esta nota, dirigiéndola á la Academia de Ciencias. En 1863 añadía, en una nueva comunicación, los detalles y el procedimiento por él empleados para extraer otro producto de color amarillo, al que llamaba *pioxantosa*, que acompañaba de ordinario á la piocianina.

Los trabajos de Fordos sobre el aspecto químico de la cuestión son de tal importancia, que desde entonces se conocen muy pocos detalles más que añadir á los obtenidos por este autor.

Para obtener la piocianina, Fordos empleaba el siguiente procedimiento: se tratan los lienzos ó piezas de cura impregnados del pus azul por el agua amoniacal; se agita con cloroformo la solución coloreada que resulta; se separa ese disolvente y se agita con agua acidulada con ácido clorhídrico ó sulfúrico, que separan la piocianina, dando un líquido rojo y dejando en el cloroformo las materias grasas y la pioxantosa. Se separa el líquido acuoso ácido; se filtra y se le satura por la potasa ó el amoníaco, recomendados por Gerard, en vez del carbonato bárico que empleaba Fordos; la mezcla toma de nuevo un color azul, y entonces se filtra y agita con cloroformo, que se apodera de la materia colorante. Basta separar, filtrar y abandonar á la evaporación espontánea para obtener la piocianina cristalizada, producto que, si se desea recoger en cristales mejor formados, basta disolverle en agua destilada y dejarle evaporar á la temperatura ordinaria.

Para extraer la pioxantosa, que, como ya hemos dicho, permanece en solución, mezclada con las materias grasas, en el cloroformo que se ha agitado con el agua acidulada, al separar por este medio la piocianina, basta destilar ese cloroformo con agua: el residuo acuoso, ligeramente coloreado en amarillo, lleva en suspensión esas materias grasas, que se separan por filtración, por un filtro previamente humedecido; el líquido acuoso filtrado se agita de nuevo con cloroformo limpio, y éste separa la pioxantosa, que se deposita por evaporación espontánea.

La piocianina ofrece muy variadas formas cristalinas: unas veces son laminillas rectangulares; otras prismas microscópicos ó agujas largas y separadas entre sí, ó reunidas en haces, estrellas ó borlas; otras octaedros, tablas rómbicas ó exagonales; y otras, por fin, grupos de prismas dispuestos en cruz ó en roseta; de todos modos, los elementos cristalinos tienen un color azul muy marcado.

Estos cristales se conservan muy bien en el aire seco: en el húmedo, y á la larga, se vuelven verdosos; no son sublimables; tienen sabor amargo, y no presentan banda de absorción característica en el espectroscopio.

La piocianina es soluble en el agua, más en caliente que en frío, en el alcohol y el cloroformo, y muy poco en el éter. Sus disoluciones tienen un magnífico color azul, y se conservan muy bien fuera de la acción del aire; en contacto con éste se vuelven amarillas, por la transformación de la piocianina en pioxantosa. Lo mismo sucede con la solución clorofórmica. Por los ácidos, estas soluciones toman un color rojo carmín, que constituye una de las reacciones características de la piocianina. Los álcalis restablecen el color primitivo.

En solución ácida, el cloroformo no separa la piocianina; en cambio, si la solución es alcalina, esta separación es muy fácil y completa.

No se altera por la ebullición con los ácidos clorhídrico concentrado y sulfúrico diluído: este último, concentrado, la hace pardear; el nítrico la colorea primero en pardo y después en amarillo (reacción que se termina en frío si se emplea el ácido fumante); el cloro descolora las soluciones de piocianina. El ácido carbónico actúa sobre ella como si se tratara del tornasol; la coloración roja es menos fuerte que en los otros ácidos, no pasando del matiz violeta.

Los agentes reductores, el H^2S, el H naciente, hacen pasar sucesivamente á sus soluciones del color azul al verde, y de éste al amarillo. Si se agita la solución en contacto del aire, reaparece el color primitivo.

Forma con los ácidos compuestos cristalizados: se obtienen todos evaporando una solución acuosa de la base á la que se haya añadido la cantidad de ácido estrictamente necesaria para obtener un tinte rojo acarminado.

Desecadas las combinaciones con los ácidos, aparecen bajo la

forma de agujas, cuyo color varía, con el espesor, desde el amarillo al rojo parduzco. El clorhidrato es muy estable; el sulfato es delicuescente.

Las soluciones de piocianina presentan las siguientes reacciones:

Cloruro de oro: precipitado amarillo cristalino en forma de alabardas y hojas de helecho (ligera reducción del metal).

Cloruro de platino: precipitado amarillo verdoso, en agujas erizadas de cristalitos.

Ioduro de Hg y K: agujas finas azules, sedosas y curvas.

Ioduro de K. iodurado: precipitado pardo.

Ioduro de K. y Cd.: precipitado verde cristalino en agujas largas.

Agua bromada: precipitado amarillo cristalino.

Ácido fosfomolíbdico: precipitado verdoso.

Ácido tánico: precipitado amarillo verdoso sucio.

Ácido pícrico: aguas enmarañadas y en borlas de color verde.

Cloruro mercurioso: agujitas y laminillas verdosas.

Sulfocianuro de K.: agujas pequeñas de un verde sucio, que tardan algún tiempo en formarse.

Ferricianuro de potasio y percloruro de hierro: reducción inmediata y bien marcada.

Según Gessard, la piocianina no es venenosa.

La pioxantosa, cuyo procedimiento de obtención ya hemos indicado. es un producto de la oxidación de la piocianina, puesto que Gessard la ha obtenido en gran cantidad sin más que batir rápidamente al aire una solución acuosa, fuertemente alcalinizada, de piocianina.

La pioxantosa forma cristales aciculares, agrupados de muy diversa manera; solubles en el alcohol, cloroformo, éter, sulfuro de carbono y bencina.

Con los ácidos da combinaciones poco estables, cristalizadas en agujas rojizas.

Su solución sulfúrica ofrece las siguientes reacciones:

$AuCl^2$: precipitado que, á la larga, cristaliza en láminas rectangulares de color violeta.

$Pt.Cl^4$: prismas rojizos.

KI iodurado: agujas muy finas de color azul.

CdI+KI: borlitas de color obscuro.

HgI²+KI: prismas largos en hacecillos.

Acido pícrico: borlitas muy finas.

Acido tánico y fosfomolíbdico: precipitado amorfo amarillento.

Ledderhose, en 1877, ha aislado la piocianina producida por el *Bacillus pyocianeus*, y la ha asignado la composición $C^{14}H^{14}NO^{2}$, indicando que le parece ser un derivado del antraceno.

Según Kuntz, contiene una corta cantidad de azufre, aun después de purificada por disolución en el cloroformo y precipitación por el éter. La constitución de esta substancia es todavía desconocida por completo.

Plasmaína.

$C^{5}H^{15}N^{5}$.

En sus trabajos sobre las bases de la sangre reciente, Roberto Wurtz ha llegado á aislar, entre otras, una base fija á la que ha dado el nombre de *plasmaína*, cuya fórmula es $C^{5}H^{15}N^{5}$, que forma un cloroplatinato $C^{5}H^{15}N^{5}2HCl.PtCl.^{4}$, cristalizado en octaedros, poco soluble, y que contiene 35,36 de platino por 100. Forma un precipitado insoluble con el cloruro mercúrico, y un cloroaurato que se reduce rápidamente. Gautier hace notar que la fórmula de esta base difiere sólo de la que corresponde á la adenina ($C^{5}H^{5}N^{5}$) por 10 átomos de hidrógeno de más, y que, siendo esta última bastante activa, la primera, ó sea la plasmaína, apenas lo es.

Además de esta base, Wurtz ha caracterizado en la misma sangre de buey, tomada directamente de la vena, una base volátil, la trimetilamina, y otra fija, cuyo clorhidrato cristaliza en agujas finísimas, y cuyo análisis no pudo llevar á cabo por carecer de primera materia.

Protamina.

La base que vamos á estudiar en este sitio, por considerarla perfectamente incluída entre las substancias especiales objeto de este estudio, es un compuesto oxigenado descubierto en 1874 por Miescher en la freza madura del salmón, al estado de combinación con la nucleína, que viene á representar el papel de ácido. Miescher ha

tratado de hallarla en la freza de la carpa y en el esperma del toro, sin resultado alguno.

Se la encuentra en mayor proporción en el producto maduro del salmón hacia el mes de Diciembre, acompañada de 7,5 por 100 de lecitina, 2,2 de colesterina, 4,5 de materias grasas y 48,7 de albúmina: un pescado de esta clase, de un tamaño regular, da de ordinario de 25 á 30 gramos de protamina.

El procedimiento empleado por Miescher para obtenerla consiste en tomar la freza del salmón en el mes antes citado, y someterla á un tratamiento previo por el alcohol hirviendo, para separar la colesterina, la lecitina y las materias grasas. El residuo se digiere durante seis horas con ácido clorhídrico al 1 por 100 de ácido real, repitiendo dos veces este tratamiento; se reunen los dos líquidos, que no separan más que clorhidrato de protamina casi puro, quedando en el residuo insoluble gran cantidad de nucleína y una corta porción de guanina, sarcina y xantina, formadas sin duda por un principio de alteración de aquélla; una vez reunidos, se neutralizan parcialmente por la sosa, de modo que acusen todavía una ligera reacción ácida, y se adicionan gota á gota con una solución de cloruro platínico, que forma, con el clorhidrato de protamina que en el líquido existe, una sal doble que al principio parece resinosa y que poco á poco va haciéndose granuda y cristalina, reuniéndose en agrupaciones esferoidales (Miescher), insolubles ó casi insolubles en agua, alcohol y éter, pero solubles en un exceso de ácido clorhídrico, y fusibles hacia +120°. Esta sal es el cloroplatinato de protamina, el cual, bien separado de las aguas madres en que se ha formado, y disuelto de nuevo á beneficio de un exceso de ácido, se descompone por el hidrógeno sulfurado, precipitándole otra vez por el cloruro platínico mismo para purificarle; obteniéndole así exento de la corta cantidad de fósforo que retiene en la primera precipitación. De este cloroplatinato puro se parte para la separación, por el método ordinario, de la base.

En el estado libre, la protamina es una substancia de aspecto gomoso: insoluble en el alcohol y éter; soluble en el agua y de reacción muy alcalina, tanto que forma sales de las cuales no puede desalojarla la magnesia. Con el óxido de plata reciente se combina, dando un compuesto insoluble. Su clorhidrato, que es muy soluble y difícilmente cristalizable, así como su nitrato, precipita con

el ácido fosfotúngstico, el ioduro mercúrico potásico y el cloruro mercúrico: con el ferrocianuro potásico da primeramente un líquido opalino, casi lechoso, que poco á poco va concretándose en las paredes del tubo en que se practica el experimento, bajo la forma de gotitas semilíquidas, brillantes y como oleosas. El amoníaco no ejerce acción alguna sobre las soluciones de esta base.

Si se añade á un poco de solución acuosa de clorhidrato de protamina otra amoniacal de nucleína, se forma un precipitado pesado, pulverulento, constituído por esferitas microscópicas, transparentes y con todo el aspecto de núcleos celulares; substancia que se disuelve en el agua y el amoníaco, y se hincha considerablemente en presencia de la sal común, caracteres que la aproximan de un modo notable á la materia que constituye la cabeza de las células espermáticas. Esta substancia contiene (según las circunstancias en que se haya formado) del 4 al 6 por 100 de fósforo. (Picard y Miescher.)

La fórmula de la protamina, según Miescher, es:

$$C^9H^{20}N^5O^2—OH;$$

pero según Picard, que asegura que el clorhidrato y nitrato de esta base que describe aquel autor no son otra cosa que sales de guanina y sarcina, la verdadera es $C^{16}H^{33}N^9O^4(OH)^2$.

Susotoxina.

$$C^{10}H^{26}N^2.$$

Base descubierta en 1890 por Novy en los cultivos del bacilo característico del cólera del cerdo, si bien no pudo ser obtenida en el estado libre; su clorhidrato es un líquido siruposo, con tendencias á cristalizar; soluble en agua y alcohol absoluto, y que, calentado con la potasa ó la sosa, desprende olor de amina. Forma un cloroplatinato cristalizado, y da con el cloruro mercúrico un precipitado granuloso. Es bastante venenosa.

Novy cree que esta base es probablemente idéntica con la llamada *sucolotoxina*, substancia débilmente venenosa, obtenida por Schweinitz de los cultivos del mismo organismo antes citado que produce el cólera del cerdo (*swine-plague* de Billings, y *hog-cholera* de Salmón), y cuyos caracteres, á excepción de la fórmula,

que, según su autor, es $C^{14}H^{32}N^{2}$, coinciden completamente con los de la anterior.

Tirotoxicon ó tirotoxina.

Durante los años 1883 y 1884 se denunciaron á las Oficinas Sanitarias del Estado de Michigan, en la América del Norte, numerosos casos, cerca de 300, observados en igual número de personas, de verdaderos envenenamientos consecutivos á la ingestión del queso.

Víctor Vaughan, que actuó como perito, observó que en los quesos sospechosos examinados no se notaban alteraciones notables, ni en sus caracteres físicos ni en los organolépticos, observándose solamente que la sección reciente de ese queso presentaba numerosas gotitas de un líquido opalino de marcada reacción alcalina. Examinado este líquido con el microscopio, aparecieron en él innumerables micrococcus, que acaso fueran el *Thyroglíphus* siro y la *Piophila casei*, á los que por algunos se han atribuído los numerosos accidentes que se observan á consecuencia de la ingestión de la leche y de sus preparados en estado sospechoso.

Después de una larga serie de experimentos para conseguir algún resultado, logró Vaughan aislar de los quesos sospechosos una base venenosa que, introducida en el organismo, reproducía los síntomas observados en los intoxicados. Para esto obtuvo un extracto acuoso ácido, que alcalinizó con sosa cáustica y agitó con éter repetidas veces; el éter, evaporado, dejó un residuo que se disolvió en el agua otra vez, y se trató de nuevo por éter, cuyo líquido, evaporado en el vacío y sobre el ácido sulfúrico, dejó un residuo formado por cristales aciculares, en cantidad, por desgracia, demasiado pequeña para determinar su composición. Á esta substancia, de reacción alcalina muy marcada, la llamó Vaughan *tirotoxina*, cuya base no presentaba las reacciones de los alcaloides, pero en cambio reducía el ácido iódico, y también, y muy enérgicamente, el ferricianuro potásico.

Tiene esta base un olor penetrante, parecido al del queso rancio, que, según su autor, recuerda mucho al observado por Husemann y Bochum en los embutidos venenosos.

Los cristales de tirotoxina, expuestos al aire, se oxidan y dan

como resultado final de esta oxidación, un ácido de naturaleza y propiedades aun no bien precisadas.

Posteriormente el mismo Vaughan encontró la tirotoxina en varios helados á la vainilla consumidos por algunos bañistas de la estación marítima de Long-Branch (Estados Unidos del Norte de América): demostró de una manera evidente que la acción tóxica de esos helados no era debida á la vainilla, sino á la tirotoxina desarrollada en la leche, por defectos en la conservación de ésta. En todos los casos, los síntomas observados fueron constricción faríngea, vómitos, diarrea y postración. Estas observaciones han sido confirmadas después por Newton y Wallace, Schearer, Firth, Stanton y Wolff.

Para Vaughan, el cuadro sintomatológico del envenenamiento por la tirotoxina, y el del cólera de los niños, ofrecen grande analogía.

Toxalbúminas.

Los primeros trabajos acerca de este curioso grupo de las substancias albuminoides, se refieren al mes de Abril del año 1883, en el que Reichardt y Weir Mitchell hicieron en Filadelfia varias observaciones sobre la naturaleza del veneno de la serpiente de cascabel y de la llamada *mocasín*: en esta secreción encontraron tres substancias albuminoides especiales: una *toxipeptona*, una *toxiglobulina* y una *albúmina* particular: de estas tres, sólo las dos primeras tenían propiedades venenosas definidas, y esos dos autores hicieron constar también que ese poder tóxico disminuía considerablemente á la temperatura de +100°; observación que ya en 1882 había hecho Gautier al estudiar el veneno de la *cobra capello*, y que Wall consignó, por su parte, al demostrar que á esa temperatura el veneno del *Daboia* perdía su poder convulsivamente, pero no su toxicidad; lo que induce á creer que en ese tóxico existen dos principios activos diferentes.

Posteriormente, Norris Wolfenden, en Londres, practicando estudios y experiencias sobre el veneno de la *cobra capello* de la India, extrajo de él una peptona inactiva, una globulina, una serina y una acidalbúmina muy venenosas: de las tres últimas, la *globulina*, que es la más activa, ejerce su poder tóxico sobre los centros respi-

ratorios: la *serina*, que la sigue en energía, actúa sobre la médula, determinando una parálisis ascendente de la misma; y la *acidalbúmina*, que es la menos activa, obra como la globulina, aunque en una escala mucho menor. Debemos recordar en esta ocasión que, según Kobert, algunos arácnidos contienen toxalbúminas; que el mismo Kobert, en unión de Stillmark, ha extraído albúminas venenosas de las semillas del ricino; que Martín ha demostrado que en los frutos del *Carica papaya*, y en los del jequirity (*Abrus precatorius*) se encuentran dos albuminoides tóxicos, y que en la misma levadura de cerveza se ha indicado su presencia.

Según Martín, la dosis mortal de todos estos venenos, por kilogramo de peso en el animal, referida al conejo, es la siguiente:

	Gramos
Cobra capello	0,000079
— Víbora ordinaria	0,0021
— Serpiente atigrada de Australia	0,0049
Globulina del jequirity	0,01
Albumosa del íd	0,06
Peptonalbumosa (de Tanret)	0,30

Ya en esta vía, y recordando el hecho demostrado de que los microbios son capaces de segregar substancias solubles, á las que, al menos en parte, deben su acción propia, han tratado los químicos de investigar la naturaleza de estas substancias. De aquí los múltiples estudios practicados por Pouchet, Villiers y Hermann Scholl sobre la toxina del cólera; por Brieger sobre las bases producidas por los enfermos de tifus, tétanos y en los cultivos mismos del bacilo vírgula; en los que han hallado bases tan importantes como la putrescina y la cadaverina, cuya acción especial ha sido también estudiada por Grawitz y Behring; por Griffiths, al que se debe el conocimiento de numerosas bases características de afecciones tan comunes como la escarlatina, el muermo, la crisipela, etc.

Al lado de estas substancias, muchas de las cuales son bases perfectamente caracterizadas, se han hallado otras de naturaleza albuminóidea, que forman el grupo que propiamente merece el nombre de toxalbúminas ó toxinas. Roux y Yersin son los primeros que, en 1889, han extraído de los cultivos del bacilo de Loeffler un veneno que tiene, según las mismas palabras de estos autores, «mucha

analogía con las diastasas: su actividad es comparable en un todo á la de estas substancias». Efectivamente, esta substancia, como las diastasas, es precipitable por el alcohol y separable por los precipitados coposos, tales. por ejemplo, como los de fosfato de cal, cuando se forman en el seno del líquido en que se encuentra; la permanencia al aire y á la luz, y una temperatura de +58, la alteran al poco tiempo.

Christmas ha demostrado, trabajando en el Instituto Pasteur, que los cultivos puros del *Staphilococcus pyogenus aureus* contienen una substancia albuminosa, eminentemente piógena, que se deja precipitar por el alcohol. De estos mismos cultivos, y posteriormente (en 1890), ha extraído Leber una base que Brieger ha estudiado detenidamente, y de la que en otro lugar nos ocupamos.

En 1889, Hankin, practicando detenidos estudios sobre los cultivos de la bacteridia del carbunco, en el Laboratorio de Koch en Berlín, estudios iniciados antes por Woolridge, aunque abandonados al poco tiempo, ha reconocido la existencia en aquéllos de una toxalbúmina que se obtiene precipitando el líquido de cultivo por el alcohol y el sulfato amónico, dializando el precipitado para separar la sal amoniacal, desecando en el vacío el producto, disolviéndole en agua y filtrando la solución por porcelana. Este líquido es muy tóxico ensayándole en los conejos de Indias, y susceptible de vacunar á estos mismos animales, si se emplea á dosis refractas, contra la acción de la bacteridia del carbunco, aun en cultivos de los más violentos. Hankin valoraba sus soluciones por la reacción del biuret, comparándola con la producida con una solución tipo de peptona.

Brieger y Frankel (en 1890) han obtenido de los cultivos del bacillo de la difteria una toxalbúmina parecida á la albúmina del suero. Para conseguir esto, se hace caer gota á gota sobre una cantidad bastante grande de alcohol concentrado, ligerísimamente acidulado con ácido acético, el cultivo del bacilo de Krebs, previamente filtrado por porcelana; se mantiene la mezcla durante doce horas en el hielo; se decanta el líquido claro; se disuelve el precipitado en agua, y se vuelve á precipitar de igual manera por el alcohol, repitiendo estas operaciones por siete ú ocho veces. Se termina dializando la solución acuosa del precipitado; el producto de la diálisis se evapora y deseca en el vacío á +40°, obteniéndose un polvo blanco, amorfo, granuloso y muy ligero, que se disuelve

en el agua, dando una disolución de la que le separan el ácido carbónico, empleado hasta saturación, los ácidos minerales concentrados, el ácido fénico, el nitrato de plata y el sulfato de cobre. Su naturaleza albuminóidea se ha demostrado porque da perfectamente la reacción de Millon, la del biuret y la xantoproteica. Contiene, según el análisis de Brieger,

Carbono	45,35	por 100
Hidrógeno	7,13	»
Nitrógeno	16,33	»
Azufre	1,39	»
Oxígeno	29,80	»

Conserva su acción tóxica largo tiempo, aun después de sometido á la acción de una temperatura *seca* de $+70°$ (según Charrin).

Duclaux ha formulado algunas reservas sobre la pureza del producto obtenido por Brieger y Frankel, fundándose en el hecho de que es preciso inyectar *diez miligramos* del mismo para producir la muerte de un conejillo de Indias, cuando bastan *dos décimas de miligramo* de la toxina de Roux y Yersin para obtener igual resultado.

Woolridge, por su parte, ha obtenido en ciertas enfermedades del corazón una substancia á la que ha llamado *toxifibrinógeno*, de naturaleza albuminóidea, cuya propiedad más saliente es la de coagular la sangre.

En el mismo año de 1890, las investigaciones de Kund Faber, de Tizzoni y Cattani, y de Waillard y Vincent, han demostrado que el verdadero principio tetanizante de los cultivos del microbio de Nicolaier se conduce como un fermento diastásico; no produciendo efecto alguno cuando se introduce por la vía digestiva.

Casi al mismo tiempo, en 1890, Mourson y Schlagdenhauffen han hallado en los líquidos hidatídicos una substancia que presenta las reacciones generales de las ptomainas, pero que no han podido estudiar de un modo completo, por la corta cantidad de que dispusieron para sus experiencias.

En 1891, Viron ha podido caracterizar, en los líquidos de esta naturaleza, una substancia albuminoide con las reacciones químicas que, según Kuhne y Chittenden, ofrecen las hoy llamadas propeptonas.

Continuando sus trabajos sobre los líquidos hidatídicos de los carneros, ha conseguido aislar de ellos una substancia parecida á las toxalbúminas por sus reacciones químicas y por su acción fisiológica.

Si se inyecta en el tejido celular subcutáneo de la cadera del conejo de Indias la solución esterilizada de este principio, se produce una reacción inflamatoria muy viva, muriendo rápidamente el animal.

Resumiendo lo que en el día se sabe acerca de esta substancia especial, veremos:

1.° Que por el conjunto de sus caracteres químicos y por su actividad fisiológica debe colocarse al lado de las materias estudiadas por Veir Mitchell, Reichardt, Gautier, Roux, Yersin, etc., y llamadas hoy toxalbúminas ó toxinas.

Y 2.° Que los accidentes graves, como la urticaria, la peritonitis, á veces mortal, etc., que son consecutivos algunas veces al derrame de estos líquidos en el organismo, deben atribuirse en general á las toxalbúminas, y acaso particularmente á la ptomaina señalada por Mourson y Schlagdenhauffen.

Precipitando siete litros de caldo de cultivo del gonococo de Neisser, previamente filtrado por porcelana, por tres veces su volumen de alcohol de 93°, han obtenido Hugonnencq y Eraud, en 1891, una substancia sólida que, una vez lavada con alcohol, se ha disuelto en agua, y filtrado de nuevo por porcelana con el objeto de separar en absoluto todos los elementos formes del líquido. La solución acuosa, tratada nuevamente por el alcohol, da un precipitado amorfo, blanco amarillento, muy soluble en el agua y con todas las propiedades físicas y químicas de los albuminoides. No se coagula por el calor ni por el ácido nítrico; precipita muy lentamente con el ferricianuro de potasio y el ácido acético; sus soluciones no se enturbian por el sulfato de magnesio; no deja residuo apreciable por calcinación; no contiene azufre, pero sí fósforo, y un 11,45 por 100 de ázoe. Estos son todos los caracteres químicos de esta substancia.

La solución esterilizada no actúa sobre el ojo, la piel ni la uretra del perro; haciéndolo en cambio, de un modo muy marcado, sobre el testículo del mismo animal, en el que determina una orquitis sobreaguda que termina por supuración, atrofiando el órgano

si se trata de animales jóvenes; por simple atrofia sin supuración previa, si se opera sobre animales viejos.

En el mismo año de 1891, el profesor Hermann Scholl trató de extraer la toxina del cólera operando sobre los cultivos del bacilo específico de esta enfermedad, obtenidos al abrigo del oxígeno del aire, tomando como medio de cultivo, según las indicaciones de Hueppe, los huevos frescos. Para esto los mantuvo, una vez sembrados, á una temperatura de +36°, encontrando, al abrirlos, fluidificada la clara y percibiendo un olor fuerte á hidrógeno sulfurado. Inoculada esta albúmina en los conejos, produce una parálisis generalizada, movimientos convulsivos, y la muerte al cabo de unos cuarenta ó cuarenta y cinco minutos.

Tratándola por el alcohol, se forma un precipitado que, puesto en contacto del agua, abandona á ésta un principio eminentemente tóxico, tanto que bastan ocho centímetros cúbicos de la solución para matar en minuto y medio un conejo de Indias. Esta toxicidad desaparece muy pronto en contacto del aire y bajo la influencia del calor.

Scholl cree que el veneno químico segregado por el bacilo vírgula no es un alcaloide propiamente dicho, sino más bien una peptona. Para obtenerla en estado sólido, trata la solución acuosa de que antes hemos hecho mención por alcohol etéreo acidulado por el ácido acético; se forma un precipitado insoluble en el agua ligeramente alcalinizada; repite varias veces este tratamiento y le termina por una precipitación con éter puro: la peptotoxina buscada se presenta entonces bajo la forma de un polvo blanco sumamente venenoso.

Scholl opina, en vista de los resultados que ha obtenido, que el bacilo del cólera produce toxinas más activas y en mayor abundancia cultivado fuera del contacto del aire, que cuando se opera bajo la influencia de este agente.

Briegel y Frankel, reuniendo todos los hechos que acabamos de exponer, han creído poder reunir las toxalbúminas en dos grandes grupos, que son: 1.°, *las insolubles ó muy poco solubles en el agua*, entre las que figuran las de la fiebre tifoidea, el *Staphilococcus aureus*, la del cólera etc., que son amorfas; se precipitan en presencia de las sales neutras á la temperatura de +20°, y se asemejan á las globulinas; y 2.°, *las solubles en el agua*, entre las que pueden citarse las de la bacteridia carbuncosa, la difteria, el tétano, etc.

Como con gran fundamento dice Guareschi, esta especie de clasificación presenta numerosas contradicciones, que casi la invalidan por completo. Efectivamente, la naturaleza y modo de ser de esos principios es tan poco conocida en el día, que no se puede fundamentar una clasificación seria en caracteres tan susceptibles de cambiar y de modificarse como los que distinguen, digámoslo así, á estas substancias: si Christmas ha señalado una toxalbúmina en los cultivos del *Staphilococcus aureus*, Leber, por su parte, ha estudiado en los mismos una base que describimos en otro lugar: si Hankin ha extraído una toxina producida por el *Bacillus antracis*, Hoffa ha obtenido, partiendo de la misma primera materia, una ptomaina con una acción fisiológica bien determinada y característica: si Babés ha llegado á aislar de los cultivos del bacilo del muermo una toxalbúmina venenosa, Griffiths por su parte ha extraído de las orinas de los individuos atacados por esa enfermedad una base bien caracterizada que hemos descrito en su lugar correspondiente. No es posible por lo tanto, en el día al menos y en el estado en que estos estudios se encuentran, ni intentar siquiera una clasificación para la cual se carece en absoluto de base científica.

Esto es cuanto por el momento podemos decir acerca de las toxalbúminas; substancias que creemos poder definir ya, siguiendo á Guareschi, diciendo que son *cierta especie de materias albuminoides venenosas, producidas en el organismo vegetal y animal*; y, añadiremos por nuestra cuenta, *producidas espontáneamente por virtud de acciones biológicas cuyas leyes desconocemos todavía.*

Sentado esto, y aunque no sea precisamente propio de este lugar, consignaremos algunas, siquiera sean muy breves consideraciones, acerca del importantísimo papel que por algunos biólogos se atribuye á estos principios en la teoría química de la inmunidad del organismo en lucha contra ciertas infecciones.

Después de los trabajos realizados en épocas diversas por Lewis, Traube y otros autores, los de Fodor, Grohmann, Nuttal, Flugge, Lubarsch, Petruschky y Nissen han llegado á propalar la idea de que el organismo se defiende de la invasión de ciertas causas morbíficas exteriores merced á las propiedades bactericidas que caracterizan á buen número de líquidos intraorgánicos, y muy especialmente al suero sanguíneo; bien entendido que por bactericida debe considerarse, en este caso particular, á todo humor que no permita

el desarrollo en su seno, en la cantidad y con las condiciones normales, de los agentes morbíficos que en él se introduzcan; es decir, que las formas y las secreciones de estos agentes variarán, su reproducción libre se verá impedida total ó parcialmente, sin que por esto el agente muera necesariamente.

Cuál sea la naturaleza química de la ó las substancias que comuniquen esta propiedad bactericida al suero sanguíneo, es lo que no se sabe todavía. Buchner ha observado, confirmando lo indicado por Nuttal, que esa propiedad desaparece por la calefacción del líquido á +60°. Lo mismo ocurre si se dializa con agua destilada; no sufriendo, en cambio, alteración si á ésta se añade el *seis por mil* de cloruro de sodio: lo que induce á pensar, como dice Brieger, que se trata de una materia albuminoide eminentemente frágil y delicada, como lo son, por lo demás, algunas toxalbúminas á las que el simple contacto del agua destruye ó altera.

Por su parte, Behring y Fodor, fundándose en el hecho práctico, bien observado ya repetidas veces, de la resistencia que cierta especie de ratas ofrece á la inoculación del carbunco, creen que esta inmunidad se debe á la alcalinidad del plasma de estos animales; y, generalizando la explicación, atribuyen á la reacción de los humores intraorgánicos la energía con que son rechazadas ciertas infecciones.

En el día, la cuestion está planteada por los biólogos en términos claros y precisos: ó se admite que los microbios segregan un cuerpo, á la vez morbígeno y vacunante, ó se establece, siguiendo á Bouchard, que existen de una manera independiente elementos morbíficos y elementos vacunadores. Las experiencias últimamente practicadas por Gamaleia, Arnaud, Charrin y el mismo Bouchard, y las llevadas á cabo en el Laboratorio de Koch, parecen inclinar la cuestión en el sentido de la última explicación que hemos consignado.

De todas maneras, la resolución ha de ser difícil, y aún más el conocimiento preciso de la naturaleza química de estos compuestos, si se tiene en cuenta la complicación de la molécula de las substancias albuminoides á las cuales seguramente se refieren.

TRABAJOS PRÁCTICOS

A.—Sobre la yema del huevo.

Con el objeto de comprobar las bases que se forman por desdoblamiento de la lecitina, se tomaron 500 gramos de yemas de huevo, que se trataron, siguiendo el procedimiento de Diakonow y Hoppe-Seyler, por el éter de 65°, empleando este disolvente en porciones y suspendiendo su adición, cuando la última añadida no tomó color alguno. La solución etérea se separó y conservó para ensayos ulteriores

El residuo, insoluble en el éter, de aspecto oleoso y de color amarillo rojizo, se trató por un exceso de agua fría, hasta tanto que una nueva adición de ésta no produjo más precipitado blanco en el seno del líquido. Este precipitado se recogió en un lienzo; lavó repetidas veces y escurrió con expresión: resultó una substancia granuda, de color blanco ligeramente amarillento, que se mantuvo en digestión en baño de maría, á una temperatura de +50° con alcohol de 85° C., en el que se disolvió en totalidad: se filtró esta disolución, y el líquido filtrado, de color ambarino, se evaporó en aparato cerrado, en el que se practicó el vacío por medio de una trompa de Geissler, que permite obtener una disminución de presión de 700 milímetros, y á una temperatura de +45 — 50°: el residuo se hirvió con un exceso de agua de barita por espacio de doce horas, reemplazando el agua evaporada; transcurrido ese tiempo, se filtró la mezcla; lavó el residuo insoluble, y se sometieron todos los líquidos reunidos á la acción de una corriente de ácido carbónico gaseoso y

puro, hasta tanto que se precipitó el exceso de barita que contenían; se filtró de nuevo el producto y el líquido se evaporó en baño de maría hasta sequedad; el residuo se disolvió en alcohol absoluto: se filtró la solución y se precipitó por otra, también alcohólica, de cloruro de platino.

Transcurridas veinticuatro horas, se recogió en un filtro el precipitado abundante, de color amarillo claro, que se había depositado en el seno del líquido; se lavó con alcohol de 90°, hasta tanto que éste no separó principio alguno soluble, y después, y una vez bien seco, se trató por agua destilada hirviendo, que disolvió rápida y totalmente el precipitado, dando un líquido rojo amarillento. Colocado éste en una capsulita de porcelana, se abandonó á la evaporación espontánea sobre cal viva, dejando á los pocos días un residuo, cristalizado en agujas amarillo-rojizas, brillantes y perfectamente solubles, que pesó:

Cápsula con residuo....................	21,2616
» vacía..........................	21,1568
Diferencia.....	0,1048

de cloroplatinato procedente de los 500 gramos de yema de huevo.

Este cloroplatinato se dividió en tres porciones: una, que se reservó y que es la que acompaña á la presente memoria; otra, que se destinó á su estudio cristalográfico y al de las reacciones especiales de la base que lo forma; y otra á su análisis, para determinar su naturaleza.

Estudio cristalográfico. — El cloroplatinato de la base que hemos obtenido de la yema del huevo es una sal que cristaliza en prismas apuntados: voluminosos relativamente; de color amarillo anaranjado; transparentes; fusibles con descomposición; muy solubles en agua y que, estudiados al microscopio, presentan los caracteres siguientes: son octaedros, derivados de un prisma recto de base cuadrada, y cuyos ángulos agudos miden 71° exactos, siendo los obtusos formados sobre el plano central del prisma, de que derivan, de 190° precisamente. En algunos, los ángulos sólidos extremos han sido sustituídos por una cara plana que forma, con las caras laterales, ángulos de 130°.

Se encuentran también prismas en los cuales la transformación

en octaedros no ha sido completa, resultando verdaderos prismas piramidados, en los cuales los ángulos terminales son de 110°, y los laterales de 125°, siempre pertenecientes al segundo sistema.

Las mediciones han sido hechas en un microscopio de Zeiss, gran modelo, empleando el ocular goniométrico número 2 y el objetivo D. D. antiguo, con una longitud de tubo de 155 m/m, que representa un aumento de 230 diámetros.

Estos cristales no ejercen acción, aparente al menos, sobre la luz polarizada.

Reacciones especiales. — Con el objeto de poder estudiar éstas, en el clorhidrato de la base obtenida se descompuso una porción del cloroplatinato disuelta en agua por una corriente de hidrógeno sulfurado; se filtró el líquido para separar el precipitado de sulfuro de platino, y, una vez claro, se evaporó hasta sequedad en baño de maría; se disolvió el residuo en agua destilada y ensayó por los reactivos, obteniendo los siguientes resultados:

Ácido fosfomolíbdico: precipitado blanco coaguloso.

Solución de iodo en ioduro de potasio: precipitado pardo rojizo.

Ioduro mercúrico-potásico: precipitado blanco amarillento.

Ioduro bismútico-potásico: precipitado rojo amorfo.

Precipita además con los *cloruros de platino, mercurio y oro*, sobre todo si se opera en soluciones alcohólicas.

Ferricianuro de potasio y cloruro férrico: ligerísima reducción, que tarda bastante en aparecer.

Evaporadas espontáneamente sobre ácido sulfúrico algunas gotas de la solución acuosa de este clorhidrato, se obtiene un residuo muy higroscópico, que aparece constituido, cuando se le examina al microscopio, por prismas incoloros, muy solubles y que no fué posible estudiar con más detenimiento por su avidez para la humedad.

Análisis del cloroplatinato. — Una porción de la sal doble de platino que se había obtenido como resultado del trabajo emprendido, se desecó á +100° en la estufa, en un crisol de porcelana; terminada esta operación, se obtuvieron los resultados siguientes:

Peso del crisol con cloroplatinato.............	21,1848
» del id. vacío..........................	21,1568
Diferencia (cloroplatinato seco)..........	0,028

Se calcinó esta sal, tapando el crisol para evitar pérdidas por las proyecciones, en el horno de mufla: cuando la descomposición fué completa, se dejó enfriar en un desecador sobre ácido sulfúrico, recién hervido, y se pesó:

Peso del crisol después de la incineración......	21,1658
» » » vacío......................	21,1568
Diferencia (platino del cloroplatinato)....	0,009

cantidad que representa 32,1428 de platino por 100 de la sal doble desecada. La corta cantidad de materia de que se disponía no permitió practicar su análisis elemental, para determinar sus demás componentes.

Sin embargo, los caracteres cristalográficos; las reacciones especiales que con los diversos reactivos ha dado, y hasta la cantidad de platino que contiene su cloroplatinato, 32,1428 por 100, permiten asegurar que la base que hemos extraído de la yema fresca del huevo es la *colina*: pues si bien la cantidad de platino que corresponde al cloroplatinato de esta base, en teoría es sólo 31,87 por 100, cantidad que varía algo de la obtenida por nosotros, creemos que esta diferencia puede depender de algún error cometido en la desecación ó en las determinaciones llevadas á cabo, que no hemos podido comprobar, por falta de primera materia.

La solución procedente del tratamiento por el éter de las yemas, que se separó para ensayos ulteriores, fué evaporada hasta sequedad en baño de maría; disuelto el residuo en agua destilada: filtrado; evaporado, de nuevo, hasta sequedad; tratado el producto por alcohol, y precipitada esta nueva solución por otra, también alcohólica, de cloruro mercúrico: el precipitado, separado por filtración del líquido, y este mismo, fueron descompuestos aisladamente por el hidrógeno sulfurado: en los líquidos procedentes de esta descomposición no nos fué posible encontrar ni vestigios siquiera de substancia alguna de carácter alcalóideo.

B.—Sobre la carne fresca.

Se dividieron previamente 21 kilogramos de vísceras *(hígado, bazo y pulmón)* y carne de vaca; se trataron en caliente, por agua

adicionada, de tal cantidad de ácido clorhídrico, que la reaccion general era ligeramente ácida; se coló el líquido por un paño con expresión del residuo, que se reservó para ulteriores experiencias, y se evaporó rápidamente hasta consistencia de extracto, primero á fuego desnudo, y por fin en baño de maria; se disolvió el producto resultante en alcohol de 90°, que previamente había sido mezclado con una corta cantidad de ácido clorhídrico, y redestilado después para separar las bases que pudiera contener; se filtró la solución y precipitó por otra, también alcohólica, de cloruro mercúrico; se dejó depositar durante veinticuatro horas el precipitado blanco amarillento que se había formado; se recogió en un filtro, lavó con alcohol de la misma especie que el antes empleado, desecó y guardó por separado.

Por el líquido alcohólico filtrado se hizo pasar una corriente de ácido sulfhídrico, hasta que se separó todo el mercurio; se filtró de nuevo, y el líquido claro se evaporó hasta sequedad en baño de maría; el residuo se disolvió, en parte, en alcohol absoluto; se filtró la solución, evaporó nuevamente hasta sequedad, y el residuo, disuelto en agua destilada, *no presentó reacción ninguna* que revelara en él la presencia de base determinada.

El precipitado cloromercúrico que se había reservado se trató por agua hirviendo, en la que se disolvió casi en totalidad, dejando un pequeño residuo de color gris amarillento. El líquido filtrado en caliente, que tenía un color amarillo rojizo intenso, se volvió opalino al enfriarse, dejando sedimentar unas costras delgadas, formadas por una substancia blanco-amarillenta; se sometió á la acción prolongada del hidrógeno sulfurado hasta saturación; se filtró entonces, separando así el precipitado de sulfuro mercúrico formado: el líquido filtrado se evaporó hasta sequedad en baño de maría; se disolvió el residuo de color rojo obscuro y de olor desagradable que se había obtenido, en el alcohol de 90°; se filtró la solución y se precipitó por otra, en exceso y también alcohólica, de cloruro platínico, que determinó la formación de un precipitado amarillo rojizo que se recogió en un filtro y lavó con alcohol, separando el sedimento A del líquido B.

Precipitado A.—Se disolvió totalmente en agua hirviendo, dando una solución rojiza y transparente, que se sometió á los siguientes tratamientos:

1.° Una porción se abandonó, sobre ácido sulfúrico concentrado, á la evaporación espontánea; resultando, como residuo, unos cristales perfectamente homogéneos, cuyo estudio detallado haremos después.

2.° Otra porción se destinó á la determinación del platino contenido en ella, á cuyo efecto se desecaron en la estufa á +100° dos cantidades de á 0^{gr},2 cada una, que se calcinaron después, en la misma forma que ya hemos dicho al relatar la investigación anterior, obteniendo en una de las determinaciones 0^{gr},09444 de platino de los 0^{gr},2 de cloroplatinato ensayado, y en la otra 0^{gr},09462 del referido metal, de igual cantidad de sal doble calcinada.

De estas cifras resulta que el cloroplatinato de la base extraída de la carne fresca contiene del 47,22 al 47,31 por 100 de platino.

Otra determinación que se hizo de este metal, operando sobre la sal no bien desecada, dió como resultado 0^{gr},1248 de platino por 0^{gr},27 de cloroplatinato, ó sea el 46,22 por 100; pero este resultado no le creemos admisible, porque la sal empleada contenía todavía bastante agua de cristalización, cantidad que, determinada por separado, por desecación á +100°, partiendo del cloroplatinato seco á la temperatura ordinaria (de +22° á +26°, cuando se hacían las experiencias), resultó ser el 2 por 100.

3.° Otra porción del cloroplatinato de esta base se descompuso, en solución acuosa, por el hidrógeno sulfurado: se filtró el líquido, y en una parte de él se hicieron las siguientes reacciones:

Cloruro de oro: al cabo de algún tiempo, precipitado amarillento amorfo.

Reactivo de Nessler: precipitado coaguloso, blanco amarillento.

Solución de iodo en ioduro de potasio: abundante precipitado pardo rojizo.

Reactivo de Mayer: precipitado blanco coaguloso.

Reactivo de Erdmann: ligerísima coloración rosada.

Ácido pícrico: precipitado amarillo amorfo.

Ioduro de cadmio y potasio: precipitado blanco amarillento.

Ferricianuro de potasio y cloruro férrico: reducción inmediata con formación de azul de Prusia.

Con los demás reactivos de uso ordinario, para caracterizar estos cuerpos, no da reacción positiva alguna.

La otra porción de la solución acuosa del clorhidrato de esta base

se dejó evaporar espontáneamente, formándose unos cristales incoloros, aciculares, sumamente pequeños, que, estudiados al microscopio, presentaron los siguientes caracteres:

Prismas aciculares y tablas prismático-romboidales, derivadas de un prisma del quinto sistema, muy brillantes y dotadas de la doble refracción: los ángulos agudos de estos cristales miden 31°, 33′, y los obtusos 148°, 27′: cifras que representan la media entre diez diversas determinaciones. Han sido estudiados haciendo uso del ocular goniométrico núm. 2 y el objetivo D. antiguo, y con una longitud de tubo de 155 milímetros, en un microscopio gran modelo de Zeiss.

Esos cristales son fusibles con descomposición, y se disuelven fácilmente en el agua y alcohol de 90°, y muy difícilmente en el éter; son insolubles totalmente en la bencina, cloroformo, alcohol amílico y éter del petróleo. Su solución acuosa no ejerce acción sobre la luz polarizada, ni presenta espectro alguno de absorción sensible.

Estudio cristalográfico del cloroplatinato. — Está formada esta sal por cristalitos aciculares, sumamente finos, que se agrupan formando masas mamelonares, esferoidales, gruesas, redondeadas; de color rojo obscuro, muy brillantes, y que, por desecación sobre el ácido sulfúrico ó en la estufa, se vuelven mates, opacas y de un color parduzco.

Esos cristales aciculares están constituídos por prismas del quinto sistema, rojizos, dotados de la doble refracción, y cuyos ángulos miden 48°, 45′ los agudos, y 131°, 15′ los obtusos (término medio de diez mediciones, hechas sobre distintos cristales). La combinación óptica empleada es la misma que hemos aplicado para el estudio del clorhidrato.

De todos los resultados obtenidos, y muy especialmente de la cantidad de platino que contiene el cloroplatinato de esta base, y al propio tiempo de su manera especial de cristalizar, que es exclusiva de él, y no observada todavía en ninguna otra base, deducimos que nos encontramos con un principio alcalóideo nuevo, no conocido hasta la fecha, ó á lo menos no señalado por ningún autor, entre los productos básicos separados de la carne fresca: sintiendo muy de veras que la corta cantidad de que hemos dispuesto no nos haya permitido determinar su fórmula completa.

Líquido B.—Descompuesto por una corriente de hidrógeno sulfurado; separado el sulfuro de platino; evaporado el líquido filtrado hasta sequedad, y purificado el residuo por solución en el alcohol absoluto, no dió reacción alguna de las que caracterizan á las bases animales que estudiamos.

C.—Sobre la carne en putrefacción.

La masa de vísceras y carne de vaca, agotada ya, en estado fresco, por el agua acidulada con ácido clorhídrico, se abandonó á la putrefacción espontánea, en contacto del aire, durante el mes de Agosto último, en vasija de hierro con baño interior de porcelana, y mezclada con la cantidad precisa de agua para que resultara una papilla fluida, durante *veinticuatro días:* teniendo cuidado, dos veces en cada uno de ellos, de agitar bien la masa para que el aire pudiera llegar fácilmente á todos sus puntos. La temperatura del local en el que esta putrefacción se llevó á cabo, osciló entre +15° y +30° durante todo el tiempo que duró la experiencia.

Nos proponíamos estudiar las bases que pudieran hallarse, después de una putrefacción prolongada, para comprobar las afirmaciones de Brieger, y ver si podíamos encontrar la que éste indica se forma en estas circunstancias, y cuyos caracteres no pudo precisar.

Para esto se sometieron los productos de la descomposición de 21 kilogramos de carne y vísceras á un tratamiento enteramente semejante al que empleamos en nuestro trabajo sobre las bases de la carne fresca: el precipitado formado por el cloruro mercúrico se dividió perfectamente en dos porciones por el agua hirviendo: una parte soluble y otra insoluble, que estudiamos por separado.

1. *Estudio del precipitado cloro-mercúrico, soluble en agua.*—Descompusimos esta solución por el hidrógeno sulfurado; filtramos el líquido; le evaporamos hasta sequedad; disolvimos el residuo en alcohol de 90°, y precipitamos esta solución por otra, también alcohólica, de cloruro platínico.

Este reactivo formó un precipitado anaranjado, con tinte rosado, que se separó por filtración; se lavó con alcohol, y se disolvió en

agua hirviendo en totalidad. La solución acuosa, evaporada primero á un calor suave, y después espontáneamente sobre ácido sulfúrico, dejó como residuo un compuesto de color amarillo sucio, algo parduzco y confusamente cristalino, que se estudió de la manera siguiente:

1.° *Análisis del cloroplatinato.*—La corta cantidad que obtuvimos de esta sal, y la precisión en que nos veíamos de reservar una parte para acompañarla á la presente memoria, nos impidieron hacer otra cosa que dos determinaciones del platino en ella contenido por el procedimiento ordinario, obteniendo los siguientes resultados:

I EXPERIENCIA.	Cloroplatinato......	0,3206	
	Platino..........	0,1588	
	Proporción de metal por 100......		49,54
II EXPERIENCIA.	Cloroplatinato......	0,3191	
	Platino..........	0,1573	
	Proporción de metal por 100......		49,30

Como término medio, resulta por lo tanto que el cloroplatinato que hemos obtenido del precipitado cloromercúrico, soluble en el agua, contiene el 49,42 por 100 de platino.

2.° *Estudio cristalográfico.*—Examinadas al microscopio, con análoga combinación óptica á la empleada en los estudios anteriores, las masas pequeñas é irregulares que constituyen el cloroplatinato de la base que nos ocupa, aparecen formadas por elementos redondeados, esferoidales ó arriñonados; de color amarillo claro; sin forma cristalina determinada, y sumamente refringentes: no hemos podido descubrir, en las diferentes preparaciones que hemos hecho y examinado, ni un solo elemento con forma precisada lo bastante para poder determinar el valor de alguno de sus elementos.

3.° *Estudio de las reacciones de la base.*—Para esto se descompuso la corta cantidad de sal doble de platino, de que todavía se podía disponer, por medio del hidrógeno sulfurado; el líquido se filtró; evaporó hasta sequedad en baño de maría; disolvió en alcohol absoluto; filtró y evaporó de nuevo: el residuo, disuelto en el agua destilada, dió por evaporación espontánea un residuo cristalino, incoloro, muy soluble en el agua; que por su exposición prolongada al aire amarillea, sufriendo un principio de alteración, y que, exami-

nado en el microscopio, resulta estar formado por agujas piramidadas. muy finas, derivadas sin duda alguna del segundo sistema; es decir, de un prisma recto de base cuadrada: sin acción sobre la luz polarizada, y que se agrupan fijándose sobre un eje prolongado, á la manera de las barbas de una pluma; con la particularidad de que estas barbas sólo aparecen en uno de los lados del cristal eje, y que su inclinación sobre éste es siempre en dirección del extremo libre del mismo.

La disolución acuosa de este clorhidrato se conduce de la manera siguiente con los reactivos:

Ácido pícrico: precipitado muy tenue, que á la larga se hace cristalino (más notable operando en soluciones alcohólicas).

Ácido tánico: ligerísima opalinidad.

Solución de iodo en ioduro de potasio: precipitado rojo amarillento.

Fosfomolibdato de sodio: ligerísimo enturbiamiento.

Cloruro áurico (operando en soluciones alcohólicas): precipitado amarillo amorfo, que tarda mucho en formarse.

Cloruro platínico (también empleando soluciones alcohólicas): precipitado amarillo sucio.

Ioduro de cadmio y potasio: ligerísima opalinidad.

Reactivo de Fröhde: ligerísima coloración rosada.

Ferricianuro de potasio y cloruro férrico: reducción lenta, pero bien manifiesta.

No da reacciones positivas con los *reactivos de Mayer* y *Erdmann*, ni con el *bicromato* y el *ácido sulfúrico*.

Calentado el clorhidrato sólido, se descompone sin fundirse.

La base que forma este clorhidrato, y que hemos separado de los productos de la putrefacción de la carne durante veinticuatro días, gracias á la solubilidad en el agua de su cloromercurato, resulta *no ser de las conocidas* hasta la fecha, ó á lo menos no responder á ninguna de las descritas por los autores. La falta de tiempo y de materia nos ha impedido fijar de una manera definitiva su fórmula; pero nos proponemos repetir estos trabajos en mayor escala, en cuanto el tiempo favorezca estas descomposiciones, para completar el estudio, todavía por hacer, de las bases formadas durante la putrefacción avanzada de los albuminoides.

II. *Estudio del precipitado cloromercúrico, insoluble en el*

agua.—Interpuesto en el agua, fué descompuesto por una corriente de gas sulfhídrico, repitiendo con el líquido filtrado el mismo tratamiento usado en los casos anteriores, hasta obtener el cloroplatinato, del cual conseguimos reunir, próximamente, *tres gramos.* Con esa sal se practicaron los siguientes ensayos:

1.º *Análisis del cloroplatinato.*—Se determinaron todos los elementos que le constituyen, aprovechando la proporción, relativamente notable, en que se había obtenido. El análisis completo dió los siguientes resultados:

	I.	I.	II.	II.	III.	III.	Calculado para $(CH^5N.HCl)^2PtCl^4$.
C.	5,04	5,07	»	»	»	»	5,06
H.	2,49	2,57	»		»		2,53
N.	»	»	5,85	5,87			5,90
Cl.	»		»		44,87	44,91	44,93
Pt.		»			41,43	41,52	41,56

El platino se determinó por incineración de pesos conocidos de la sal doble: en los ensayos se emplearon: en uno, 0,9342 de cloroplatinato, que dieron 0,3871 de platino; en otro, 0,4725 del primero dieron 0,1962 del segundo.

El carbono y el hidrógeno se dosificaron por combustión con el óxido cúprico, empleando al final de la operación una corriente de oxígeno puro, con el doble objeto de terminar totalmente aquélla, y de regenerar el óxido para poder repetir las operaciones sin desmontar el aparato: el ácido carbónico se absorbió en un tubo de Geissler, de cinco bolas.

El nitrógeno se determinó por el procedimiento de Kjeldahl, con objeto de transformar realmente la base en amoníaco, y no correr el riesgo de que se desprendiera acaso alguna parte al estado libre.

Finalmente, el cloro se separó al estado de cloruro de plata, después de descomponer previamente el cloroplatinato por el hidrógeno sulfurado para precipitar el platino. La cantidad de sulfuro formado sirvió para comprobar las determinaciones de este metal, hechas por vía seca.

2.º *Estudio cristalográfico del cloroplatinato.*—Está constituído éste por cristales pequeños, de color amarillo anaranjado intenso, brillantes, transparentes, solubles con mucha dificultad en

el agua fría, y un poco más fácilmente en el mismo disolvente hirviendo; insolubles en el alcohol y el éter; descomponibles por la acción del calor, sin fusión previa, decrepitando en los primeros momentos.

Examinados al microscopio (ocular goniométrico núm. 2, objetivo *D.*, tubo de 155 milímetros, de Zeiss), aparecen constituídos por tetraedros del primer sistema, y láminas triangulares derivadas de aquéllos, muchas de las cuales presentan truncados sus ángulos, resultando convertidas en otras láminas exagonales, tres de cuyos lados son menores que los otros tres. Los ángulos de los tetraedros tienen todos un valor de 60°, y dos de las láminas exagonales representan precisamente 120° cada uno. No tienen acción sobre la luz polarizada.

3.° *Estudio de las reacciones de la base.* — Disuelta una porción del cloroplatinato en el agua destilada; descompuesta la solución por el hidrógeno sulfurado; filtrada; evaporado el líquido y purificado el residuo por disolución en alcohol absoluto, evaporación y nueva solución en agua destilada, se obtiene un líquido incoloro, inodoro, sin acción sobre la luz polarizada y sin espectro de ninguna clase, examinado del modo conveniente en el espectroscopio y el polarímetro, que da con los reactivos los resultados siguientes:

Ácido pícrico (de preferencia operando en soluciones alcohólicas): ligero precipitado amarillo claro y amorfo.

Cloruro áurico (también en solución alcohólica): ligerísimo precipitado.

Ioduro de cadmio y potasio: ligero precipitado cristalino.

Ioduro de potasio iodurado: precipitado de color amarillo rojizo, que tarda en formarse.

Reactivo de Mayer: precipitado cristalino.

Ferricianuro de potasio y cloruro férrico: reducción inmediata con formación abundante de azul de Prusia.

Evaporadas algunas gotas de la solución de este clorhidrato en espacio cerrado, y sobre ácido sulfúrico, dan un residuo que estudiado en el microscopio, con la misma combinación óptica que sirvió para el cloroplatinato, aparece constituido por grandes tablas romboidales, planas, con los bordes redondeados, agrupadas á los dos lados de un eje común, formando con él ángulos rectos, á la manera de cruces de innumerables brazos, ó bien por grupos de cua-

tro, reunidas por uno de sus extremos, y siendo una de ellas mayor que las otras tres, lo que da al conjunto el aspecto completo de una cruz latina. Los ángulos agudos de estas tablas equivalen á 58°,30', y los obtusos á 121°, 30' (cifras que representan la media proporcional entre diez lecturas distintas de los valores de diez ángulos de igual especie, pero medidos en diferentes cristales).

El clorhidrato sólido, calentado en un tubo de ensayo, se sublima, descomponiéndose y sin fundirse previamente.

No ha sido posible estudiar la base libre, por tener necesidad de reservar una porción del cloroplatinato para acompañarlo á la presente memoria.

De todas maneras, la segunda de las bases que hemos extraído de los productos de la putrefacción, durante veinticuatro días, de las visceras y carne de vaca, gracias á la insolubilidad en el agua hirviendo que caracteriza á su cloromercurato, por la cantidad de metal que forma parte de su sal doble de platino; por su manera de conducirse con los reactivos; por la forma cristalina de su cloroplatinato y clorhidrato; por la solubilidad de éstos, y sobre todo por su composición centesimal, corresponde en un todo á la *metilamina:* base que ya se había indicado entre los productos de la putrefacción de las substancias de origen animal, y que Brieger señala entre esos mismos productos, cuando la descomposición se ha prolongado bastante (más de catorce días), sin fijar más datos precisos que la cantidad de platino que él ha podido determinar, analizando el cloroplatinato, cantidad que es igual al 41,30 por 100, y la poca solubilidad de esta sal en agua. Indudablemente la *metilamina*, en este caso, debe proceder del desdoblamiento de las bases putrefactivas más complejas, como la cadaverina, la neuridina, la saprina, etc., por la influencia de las reacciones que, durante esa descomposición, tienen lugar en el seno de los tejidos animales, siempre que esa descomposición es muy prolongada.

RESUMEN

De nuestras investigaciones propias resulta:

1.º Comprobada, si preciso fuera, la formación de la *colina* por desdoblamiento de la lecitina de la yema del huevo, por la acción de los álcalis.

2.º Demostrada la existencia en las vísceras y carne de vaca, si no fresca, al menos á las veinticuatro horas de separadas del animal, de una base que difiere de las hasta ahora conocidas, por la composición de su sal doble de platino, por su manera de reaccionar y hasta por la forma de sus cristales.

3.º Demostrada la afirmación de Brieger de que, pasados catorce ó diez y seis días de iniciada la putrefacción, desaparecen las bases que caracterizan los primeros períodos de ésta, para ser sustituídas por otras, hasta hoy no bien conocidas.

4.º Demostrada la existencia, en esos productos de la putrefacción avanzada, de dos bases bien caracterizadas: una la *metilamina*, ya conocida, pero no confirmada hasta ahora de una manera evidente en estos casos; y otra desconocida hasta el presente y perfectamente caracterizada por las propiedades físicas y químicas de su clorhidrato y cloroplatinato.

A la presente memoria, que consideramos terminada con estas conclusiones, acompañan cuatro tubos, cerrados á la lámpara y numerados con las cifras 1, 2, 3 y 4, que contienen:

El núm. 1. *Cloroplatinato de colina.*

El núm. 2. *Cloroplatinato de la base* extraída de la carne y vísceras frescas.

El núm. 3. *Cloroplatinato de la base*, separada al estado de cloromercurato soluble en agua hirviendo, de los productos de la descomposición pútrida, durante veinticuatro días, de la referida carne y vísceras.

Y el núm. 4. *Cloroplatinato de metilamina*, base separada al estado de cloromercurato, insoluble en agua hirviendo, de los productos putrefactivos antes citados.

ADICIONES

Honrado el autor de este modesto trabajo por la Real Academia de Ciencias, con la necesaria autorización para introducir en él las adiciones que hiciera precisas la fecha, relativamente alejada del momento de su impresión, en que fué terminado, ha creído responder á ese acuerdo redactando las siguientes notas; referentes unas á algunos cuerpos análogos á los ya estudiados anteriormente, y cuyos datos han visto la luz pública en el transcurso de los años 93 y 94, y otra á la cuestión palpitante y de indudable actualidad hoy en día de la *seroterapia,* relacionada de una manera íntima y directa con los conocimientos que se poseen sobre las bases y compuestos de origen animal que forman el objeto principal de la presente memoria.

En este mismo orden nos ocuparemos de esos asuntos, empezando por las

I

Bases orgánicas de origen animal descubiertas con fecha posterior al 31 de Diciembre de 1892.

Eczemina.

En la sesión celebrada por la Academia de Ciencias de París el 23 de Mayo de 1893, se dió cuenta de una nota presentada por Griffiths, en la que participaba: que de los líquidos de cultivo del bacilo á que se atribuye el eczema, había extraído una base de color blanco, cristalizable, soluble en agua y de reacción débilmente alcalina: sus disoluciones dan un precipitado de color parduzco con el ácido fosfotúngstico; amarillento con el ácido fosfomolíbdico, con el nitrato argéntico y con el reactivo de Nessler; amarillo con el ácido pícrico, y amarillo verdoso con el cloruro mercúrico.

El análisis ha dado para esta base la fórmula $C^7H^{15}NO$, no existiendo, hasta la fecha al menos, ningún hecho que permita suponer cuál pueda ser su constitución, si bien parece probable que se trate de una oxiheptilamina formada por sustitución en la heptilamina $C^7H^{15}-N=H^2$, por una acción oxidante cualquiera, de los dos áto-

mos de hidrógeno del grupo NH^2 por uno de oxígeno: sustitución que explicaría, hasta cierto punto, la débil reacción alcalina que este compuesto ofrece.

Según Griffiths, inyectada una disolución de esta base en el conejo, determina la producción de una inflamación catarral de casi todas las mucosas, acompañada de fiebre alta, que termina, en la mayor parte de los casos, por la muerte del animal.

Base procedente de los enfermos de gripe.

Griffiths y Ladell remitieron á la Academia de Ciencias de París, en Noviembre de 1893, una comunicación en la que anunciaban que, como producto de sus trabajos sobre la orina de los enfermos atacados de grippe, habían obtenido una base de color blanco, cristalizable en agujas prismáticas, soluble en agua, y de reacción débilmente alcalina. Se combina con el ácido clorhídrico, formando un clorhidrato que se une á su vez con los cloruros de platino y oro, dando lugar á la producción de sales dobles cristalizables.

La disolución acuosa de la base libre, é igualmente la de su clorhidrato, dan un precipitado de color pardo con el ácido fosfotúngstico, amarillento con el fosfomolíbdico, amarillo con el pícrico, y rojo con el tánico. Con el cloruro mercúrico dan un compuesto insoluble de color blanco; otro pardo con el reactivo de Nessler, y no reaccionan con el cloruro de zinc.

El análisis ha dado, para la base que nos ocupa, la fórmula

$$C^9H^9NO^4.$$

El procedimiento seguido por Griffiths y Ladell para su obtención, consiste en alcalinizar la orina reciente por el carbonato sódico; agitarla con la mitad de su volumen de éter sulfúrico; separar éste; filtrarlo y agitarlo con una corta porción de solución acuosa de ácido tártrico, que se combina con las bases; separar esta solución del éter; alcalinizarla también con carbonato sódico, y tratarla de nuevo por más éter puro, que disuelve aquéllas ya en estado de libertad, y las abandona después por evaporación espontánea.

Los autores á que nos referimos afirman que esta base no se encuentra en la orina normal, y consignan que, introducida en el

organismo por la vía hipodérmica, resulta altamente venenosa, determinando la muerte en un plazo máximo de veinticuatro horas, después de una fiebre intensa.

Nueva base descubierta en el queso alterado.

En el primer semestre del año 1894 del *Journal de Pharmacie et de Chimie* (tomo XXIX, pág. 212) apareció una nota de Ch. Lepierre dando cuenta de los resultados por él obtenidos operando sobre un queso de ovejas que había determinado graves alteraciones gástricas en cuantos individuos le utilizaron como alimento.

Empleando el procedimiento últimamente propuesto por A. Gautier, y que se ha descrito ya en otro lugar de esta memoria, obtuvo el autor citado una base del grupo de las que precipitan por el acetato de cobre en frío, y cuya fórmula parece ser $C^{16}H^{14}N^{2}O^{4}$.

Esta base es de color blanco; inodora; de sabor amargo; ligeramente ácida á la fenolftaleína; poco soluble en agua y bastante más en el alcohol; se combina con el ácido clorhídrico, y la sal resultante es muy soluble en agua y cristalizable en agujas grandes, derivadas, al parecer, del tercer sistema: forma un cloroplatinato y un cloroaurato cristalinos. La solución en agua de la base libre da un poder rotatorio específico igual á $(\alpha)_d = +11°, 3'$.

La disolución acuosa de su clorhidrato precipita con la solución ácida de fosfomolibdato de sodio, con el ácido pícrico y con el ioduro de potasio iodurado: no precipita, en cambio, con el ácido tánico.

Si se administra, mezclada con los alimentos, á los conejos de Indias, provoca en ellos una abundante diarrea.

Por su fórmula; por la acción que el acetato de cobre ejerce, en frio, sobre esta base, y por su ligera reacción ácida, parece probable que su constitución se aproxime á la de los ácidos dicarbopirídicos; sin que sea posible precisar más ni fundamentar de un modo más completo esta suposición, por el momento al menos.

II

Fundamentos químicos de la seroterapia.

Al exponer en otro lugar de esta memoria los conocimientos que actualmente poseemos acerca de las substancias que han recibido los nombres de toxinas y toxalbúminas, consignamos los trabajos diversos que poco á poco han venido á constituir este interesante grupo de compuestos orgánicos, de naturaleza casi por completo desconocida, y de formación y origen aun más inciertos.

Posteriormente y ya en estos dos últimos años, los estudios que hacía tiempo venían llevando á cabo experimentadores como Behring, Fodor, Hankin, Roux, Yersin y tantos otros, han producido resultados de indiscutible importancia y que merecen fijar la atención, siquiera no más que por haber echado los cimientos de la moderna seroterapia, de cuyos fundamentos vamos á ocuparnos brevemente.

Se admite generalmente, en la actualidad, que todas las enfermedades llamadas infecciosas, y de aquí su nombre, son debidas á la introducción en la economía de un microorganismo de forma perfectamente determinada, el cual, en el interior de aquélla, se desarrolla, crece, se reproduce y vive en condiciones más ó menos favorables para llenar estas funciones.

Según los numerosos partidarios con que cuenta esta teoria, en unos casos la enfermedad es la resultante directa de la invasión de estos seres, y en otros la consecuencia lógica de la acción que sobre el organismo ejercen los productos especiales elaborados por esos mismos seres, constituyendo sus secreciones particulares, *toxinas*.

En ambos casos, como acaba de verse, la causa única, digámoslo así, de la infección es el microorganismo peculiar que la caracteriza; ya sea directamente, por su simple presencia; ya indirectamente, por sus productos de secreción; no siendo posible admitir en el día la duda que hasta hace poco se manifestaba por algunos, al preguntar si la existencia del microbio sería una consecuencia de la enfermedad, ó ésta la resultante de la acción específica de aquél; oponiendo esta objeción, más ó menos fundamentada en cada caso especial, á la doctrina parasitaria que, como toda

doctrina nueva y de apariencia verdaderamente seductora, llega en algunas ocasiones á los dinteles de la exageración, tratando de explicar y de recabar para sí hechos y fenómenos que nada tienen que ver con ella, y que pueden interpretarse, y de hecho se interpretan, mejor, más fácil y más satisfactoriamente por otros procedimientos, por otras teorías y con otros fundamentos científicos.

Hace ya algunos años que venían llevándose á cabo experiencias en el sentido de tratar de conseguir la curación, ó por lo menos la profilaxia, digámoslo así, de algunas enfermedades por un procedimiento análogo, siquiera su fundamento fuera muy diverso al que representa la vacuna: Grohmann fué el primero, en el año de 1884, que penetró de lleno en este camino, dando á conocer el hecho positivo de que la sangre de un animal sano puede conseguir la atenuación del virus carbuncoso: estas observaciones fueron confirmadas por Kurt Müller en sus trabajos sobre el carbunco de las ratas; por Buchner, que demostró que esa propiedad especial la posee igualmente el suero sanguíneo, y tal vez algunos otros líquidos orgánicos; y por Raynaud, Strauss, Courmont, Bernheim y otros muchos.

Posteriormente, Richet y Hericourt preconizaron, en sus estudios acerca de este punto, el empleo de la sangre en substancia, creando la que se llamó *hemoterapia*: y después Bouchard insistió sobre las ventajas que el suero ofrece, naciendo de aquí la moderna *sero* ó *sueroterapia*, hoy en un período de rápido crecimiento y desarrollo.

En el día, Behring, Kitasato, Hankin, Fodor, Buchner, Roux, Yersin, Metchnikoff, Ehrlich, Tizzoni, Cattani, Vaillard, Maximovitsch, Manfredi y tantos otros prosiguen en Francia, Rusia, Alemania é Italia sus experiencias y sus estudios acerca de la aplicación de este método al tratamiento curativo, y en muchos casos profiláctico, de enfermedades tan graves y de tan terribles efectos como la difteria, el tétanos, la tuberculosis, la pneumonía, el cólera, el tifus, la septicemia, la sífilis, el carbunco, la grippe y el lupus, con resultados verdaderamente asombrosos, en muchas de ellas.

En todas estas aplicaciones de la seroterapia se trata de *inmunizar* al individuo contra los ataques de la enfermedad especial en cada caso: ¿qué es, por lo tanto, y en qué consiste la *inmunidad?*

Por *inmunidad* entendemos la aptitud que tiene el organismo animal para resistir ó para oponerse á una infección ó á una intoxicación.

Esta *inmunidad* puede ser de dos maneras, ó, mejor dicho, afectar dos orígenes: *congénita* (natural que dice Bernheim) ó *adquirida:* en ambos casos es igualmente *específica:* es decir, que se refiere á una sola afección especial y determinada; no conociéndose, hasta el día al menos, una inmunidad que pueda considerarse como múltiple.

La *inmunidad natural* ó *congénita* existe en el hombre y en los animales por transmisión de padres á hijos, pero jamás es absoluta; es decir, que, sea cual fuere la resistencia de un organismo para un agente infeccioso determinado, puede llegar el caso de que la infeccción se produzca porque la energía del ataque sea mayor que la de la defensa, en relación y de acuerdo con circunstancias muy variadas, entre las que figuran la virulencia del agente morboso, la cantidad ó dosis en que éste obre, las condiciones personales, digámoslo así, del individuo atacado (edad, energía de los sistemas, sobre todo del nervioso, estados de nutrición y moral, etc.), y, por último, las circunstancias que podríamos llamar exteriores (temperatura, altitud, humedad y hacinamiento). Como nuestro objeto no es, ni puede ser en manera alguna, el hacer una exposición detallada de este punto de vista de la cuestión, no haremos mención de las experiencias de Chauveau, Grancher, Bollinger, Mac Cormac, Hermann, Max Schuller, Watson-Cheyne, Hockringer, Solonieff, Charrin, Burdach, Ferraro, Canalis, Maurel y otros muchos autores que han consignado numerosas observaciones, que demuestran la influencia precisa y bien determinada que, sobre la inmunidad congénita, ejercen todos esos modificadores del organismo.

La *inmunidad adquirida* es aquella que el organismo disfruta por circunstancias especiales, fortuítas, y sobre todo ajenas á sus ascendientes: se consigue únicamente de dos maneras: ó por un primer ataque de la enfermedad infecciosa á que la inmunidad se refiera, ó por la introducción cuidadosa, y dentro de ciertas reglas, en el organismo que se quiere poner en estado de defensa, del principio activo de la afección que se desea combatir, sea cualquiera la naturaleza de éste. Los dos procedimientos vienen á ser no más

que una especie de vacunación, que puede muy bien llamarse *patológica* en el primero, y *experimental* ó *provocada* en el segundo.

La diferencia esencial que existe entre la inmunidad *congénita* ó natural y la *adquirida*, aparte de su origen y modo de conseguirse, estriba en que la primera permanece constante en su energía, mientras que la segunda disminuye continuamente, tendiendo á desaparecer.

En vista de esto, ¿en qué consistirá la *inmunización*? ¿qué será *inmunizar*?

La *inmunización* consiste en la aplicación de diversos métodos, según las exigencias de cada paso particular, para dotar al organismo de la mayor resistencia posible contra los ataques de una emfermedad infecciosa cualquiera, ya se haya verificado la infección *(inmunización curativa)*, ya se trate sólo de evitar el que se produzca *(inmunización preventiva)*.

Ahora bien: conocido ya lo que es la inmunidad y la inmunización, el concepto que estas palabras representan y el valor que tienen, ¿cómo se explica su producción? ¿á qué causas obedece? ¿cuál es el mecanismo en virtud del cual se produce?

Muchas y muy diversas son las teorías que con este objeto se han propuesto, si bien puede decirse que sólo dos se disputan hoy el campo de la ciencia. A la ligera, por las relaciones que algunas de ellas pueden tener con nuestro objeto, vamos á exponerlas, prescindiendo de detalles que no entran seguramente en los límites ni en la naturaleza de esta memoria.

Hace ya algún tiempo, Pasteur y Klebs supusieron que las bacterias, al introducirse en el organismo, se apoderaban de ciertos y determinados principios constitutivos de aquél, que utilizaban para su nutrición y desarrollo; para evitar esto, bastaba, por lo tanto, suprimir esos principios, ó, cuando menos, dificultar su formación; mecanismo en virtud del cual se conseguía la inmunidad.

Las repetidas observaciones que existen en contrario han hecho abandonar por completo esta teoría, que sólo tiene en el día un escaso interés histórico.

Posteriormente, Chauveau admitía que los bacilos y bacterias normales del organismo segregaban principios especiales que se oponían al desarrollo y desenvolvimiento regulares de los microbios procedentes del exterior, que, por circunstancias diversas, lle-

gaban á invadirle. Esta teoría, que se asemeja en parte á la moderna teoría humoral, fué abandonada al poco tiempo.

Más recientemente, Metchnikoff ha expuesto la *teoría celular* ó teoría del *fagocitismo*, que tiene en la actualidad muchos partidarios, y que realmente está fundada en multitud de hechos y observaciones interesantísimas.

Metchnikoff conocía perfectamente, y había practicado por sí mismo, repetidas experiencias que demostraban la existencia de una actividad notable de asimilación y de verdadera digestión intracelular que poseen los organismos más rudimentarios, como las mónadas y las mismas células elementales del mesodermo en los vegetales: esta actividad, y la propiedad que la es inherente, la presentan en grado máximo los leucocitos en el organismo animal.

Las experiencias de Metchnikoff han sido confirmadas por los trabajos posteriores de Glüge, Pehelharing, Massart y Bordet, Gobritchewski, etc., etc.

Sintetizando estos trabajos, Metchnikoff admite que existen dos clases de *fagocitos* (nombre que da á esas células especiales que tienen la propiedad de absorber y destruir los microorganismos que penetran en la economía animal): unos que son movibles, mono ó polinucleares, de forma redonda, oval, lobada ó reniforme, según los casos, y á los que en tesis general da el nombre de *micrófagos*, entre los que figuran en primera línea los leucocitos de la linfa y la sangre; y otros de diversa forma y origen, é inmóviles, y entre los que se cuentan los elementos celulares propios de cada tejido ú órgano, como, por ejemplo, las células del endotelio de los vasos y membranas, y algunas determinadas de las que constituyen la trama de los huesos, hígado, tejido conjuntivo, etc., etc., á los que se designa con el nombre general de fagocitos *macrófagos*.

Entre los micrófagos, Metchnikoff distingue los *linfocitos*, que son los menores, y que no vienen á ser otra cosa que los leucocitos más jóvenes: los leucocitos *mononucleares*, los *polinucleares* y las dos formas de transición entre estos dos últimos, que han recibido los nombres, teniendo en cuenta la mayor ó menor afinidad de su núcleo por los colores ácidos de anilina, de leucocitos *eosinófilos* y *células de Ehrlich.*

Todos ellos existen en el organismo humano, en la proporción de 20 por 100 del total de leucocitos de la sangre, de linfocitos y

leucocitos mononucleares; 70 á 75 por 100 de leucocitos polinucleares, y, por fin, el 5 á 10 por 100 restante de las formas de transición que se han llamado, como ya se ha dicho más arriba, leucocitos eosinófilos y células de Ehrlich.

Según Metchnikoff, esos elementos celulares actúan en virtud de una fuerza ó propiedad especial, á la que Pfeiffer ha dado el nombre de *quimiotaxia;* la cual, en opinión del autor de esta teoría, puede ser *positiva* ó *negativa*, produciéndose ó haciéndose sensible la primera cuando los microbios infecciosos ó sus productos solubles, al penetrar en el organismo, atraen los leucocitos para que los absorban y hagan desaparecer, por esa acción celular que hemos citado; y la segunda en el caso inverso, es decir; cuando, una vez verificada la infección, los leucocitos no acuden para entablar esa lucha, de cuyo éxito depende el estado de salud ó de enfermedad del individuo.

De aquí resulta que, cuanto mayor sea la quimiotaxia positiva de un animal, más refractario, más *inmune* será éste para cierta y determinada infección; y siendo un hecho admitido por la generalidad, que las células que tienen esa propiedad la transmiten por un espacio de tiempo mayor ó menor á sus sucesores, queda presentada la explicación que puede darse al hecho de la inmunidad congénita; debiendo tenerse muy presente que ese tiempo varía por diversas circunstancias, entre las que figuran la naturaleza y propiedades del microorganismo infeccioso, la intensidad con que ha iniciado su acción y las condiciones del individuo atacado (edad, temperamento, género de vida, estado general, etc., etc.)

La consecuencia final de todo lo expuesto es que, según Metchnikoff, la inmunidad, sea congénita, sea adquirida, y la curación de las enfermedades infecciosas, dependen de la actividad y de la energía de acción de los fagocitos; acción que principalmente es destructora, por el mecanismo ya citado de la digestion intracelular que en ellos se verifica, de los microorganismos patógenos.

Dentro de esta teoría, las inyecciones de sueros diversos que se han propuesto para el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas, actúan principalmente aumentando la actividad y el número de los fagocitos del organismo afectado, y muy especialmente de los leucocitos polinucleares, que parecen ser los que están dotados de mayor energía: en apoyo de esto citaremos unas curiosas cifras

consignadas por Gabriel Pouchet en sus lecciones de inauguración del curso de Farmacología de la Facultad de Medicina de París, en el año escolar de 1894-95, sobre la «Seroterapia en sus relaciones con la Farmacología», referentes á la fagocitosis en la fiebre tifoidea experimental.

De estas cifras resulta: que el exudado peritoneal de tres conejos de Indias, uno normal, otro vacunado y otro tratado por el suero preventivo, sometidos los tres á la acción del bacilo de la referida fiebre, contenían:

	LEUCOCITOS POR I. CC.		
	Mononucleados.	Polinucleados.	Total.
Conejo vacunado............	4.336	92.020	96.356
tratado por el suero...	6.100	78.400	84.500
» normal (testigo).......	3.600	1.422	5.022

Es decir, que en el conejo normal predominaban los mononucleados sobre los polinucleados, siendo la suma un número muy pequeño: este animal sucumbía rápidamente por efecto de la infección.

En el conejo tratado por el suero, que resistía perfectamente los efectos de la inyección del agente morboso, resultaba casi duplicado el número de leucocitos mononucleados, siendo verdaderamente enorme el aumento de los polinucleados; aumento que todavía era mayor en el conejo vacunado preventivamente, es decir, colocado aún en mejores condiciones de resistencia.

En contraposición de la teoría celular de Metchnikoff, Buchner, apoyado en experiencias muy curiosas de Fodor, de Grohmann, de Flügge, de Nissen y de Nuttal, confirmadas después por Charrin y Roger, Szekely y Szana, Devoto, Brusse y Bonaduce, Jemme, Kionka y otros muchos experimentadores, ha establecido los fundamentos de la llamada *teoría humoral*, cuya importancia no puede ponerse en duda.

Estos autores han demostrado de una manera evidente, en primer lugar, que la sangre de los animales de todas clases tiene la propiedad de atenuar la virulencia de las bacterias patógenas más activas (Grohmann, 1884; Fodor, 1887; Nissen, 1889; Emmerich y Mattei, 1890) y de reducir el número de las mismas contenido en los cultivos inyectados.

En segundo lugar, y ampliando estos estudios, Buchner, Nuttal, Behring, Kitasato, Roux y otros muchos más, han comprobado el hecho de que ese poder, esa acción bactericida, la posee igualmente el suero sanguíneo, y con él otros líquidos orgánicos, siendo el menos activo en este sentido el humor acuoso.

Las experiencias de estos autores han probado que el poder bactericida, en gran parte, reside en la materia protoplasmática que ocupa el interior de los leucocitos; de tal manera que si se prepara el suero, evitando la destrucción de aquéllos, su acción resulta mucho menor, y hasta nula, en la mayor parte de los casos: Buchner ha observado que, si se separa la fibrina de la sangre y se dejan depositar las células, el suero resultante carece del poder bactericida que retienen, en cambio, los corpúsculos depositados. Impidiendo la coagulación de la sangre por la adición de peptona, el plasma resulta tan activo como el suero ordinario: en cambio, si esa no coagulación se obtiene por medio de una solución de sulfato magnésico, que mantiene intactos los leucocitos, el suero resultante es enteramente inactivo. (Nissen.)

Parece demostrado, por lo tanto, que siempre que por un mecanismo cualquiera se obtenga la destrucción de los leucocitos, quedando en libertad su contenido soluble, el líquido resultante poseerá una acción bactericida marcada; bien entendido que la palabra bactericida debe tomarse, no en el sentido literal que representa, sino en el de oposición al desarrollo y propagación normales de esos organismos, cuya vida regular y ordinaria y cuya acción propia se retrasa, se modifica, y hasta se anula por completo.

Este hecho de la necesidad de que el contenido soluble de los leucocitos salga al exterior y se mezcle con el suero para que éste adquiera el poder bactericida, explicaría la mayor actividad que la sangre, y por lo tanto el suero mismo, presentan en este sentido fuera que dentro del organismo (Lubarsch), por la destrucción natural que aquéllos sufren al coagularse espontáneamente el primero de los líquidos citados. El mismo Metchnikoff admite en parte esta idea al establecer que en muchas ocasiones los fagocitos obran por la sola acción de sus fluidos digestivos; que es probable que la disolución, por circunstancias especiales, en el interior del cuerpo, de los leucocitos ayude la acción destructora de los fagocitos; y, por último, que acaso la acción inmunizante de las inyeccio-

nes de sueros diversos sea debida á la introducción en el organismo de esas substancias solubles, ó, cuando menos, consecuencia de una hiperexcitación funcional, que provoquen en los fagocitos propios de aquél.

Buchner deduce, como consecuencia de su teoría humoral, que debe establecerse una distinción precisa entre la *inmunidad natural* y la *artificial:* distinción fundada en la diferente naturaleza de los principios que en cada caso aparecen como causantes de esa inmunidad. Llama *alexinas* á los que caracterizan la *natural* ó congénita, y *antitoxinas* á los de la *artificial* ó adquirida. Las primeras son claramente globulicidas y bactericidas (en el sentido que antes hemos dado á esta palabra); muy instables y producto exclusivo del organismo animal: las segundas no son bactericidas, poseyendo en cambio una acción específica determinada, una mayor estabilidad y un origen exclusivamente bacteriano. La inmunidad que las primeras determinan no es transmisible, en general, á otros organismos; la obtenida por las segundas lo es, en cambio, perfecta y fácilmente: la primera tiene tendencia á disminuir; la segunda, en cambio, permanece constante mucho más tiempo, y en ocasiones tiende á aumentar.

Teniendo en cuenta que ni la teoría del fagocitismo ni la celular, por sí solas, pueden dar explicación satisfactoria á todos los hechos que la observación diaria presenta á nuestro examen, varios autores, y entre ellos Hankin, Kantak, Emmerich, Pfeiffer, Issaef y algunos otros, han reunido considerable número de datos, con los cuales puede construirse una teoría ecléctica, que ha recibido el nombre de teoría *húmoro-celular*, y en la cual se admiten y unifican, dirigiéndolos á un objeto común, la mayor parte de los principios de las teorías aisladas de Metchnikoff y de Buchner, estableciendo en síntesis que la inmunidad, en general, es debida á la existencia de los fagocitos de las diversas clases que ya en otro lugar citamos; que éstos deben su poder destructor y digestor de las bacterias, no sólo á su energía propia, sino á la acción especial de su contenido soluble, y que aun cuando el fagocito, como célula, desaparezca, su poder bactericida persistirá mientras existan sus productos de secreción; es decir, su contenido soluble.

Ahora bien: de todas estas teorías, ¿cuál es la que más puede basarse en los escasos conocimientos químicos que en el día tene-

mos acerca de estos singularísimos principios, llamados toxalbúminas, toxinas, alexinas y antitoxinas? ¿Por qué mecanismo puede explicarse, dentro de la Química biológica, la formación de estos compuestos y su manera especial de reaccionar y de neutralizarse mutuamente?

Recordaremos, en primer lugar, que, si bien la sangre rica en hemoglobina es un medio oxidante en alto grado, «el protoplasma de la mayor parte de las células de la economía es esencialmente reductor, edificando, segregando y organizando sus productos especiales al abrigo de toda intervención del oxígeno». (A. Gautier.) La demostración de este principio la han dado las experiencias del mismo Gautier sobre la transformación por hidratación, al pasar por la economía, del índigo azul ($C^{16}H^{10}N^2O^2$) en índigo blanco ($C^{16}H^{12}N^2O^2$), y las curiosísimas que viene llevando á cabo, desde el año de 1890, Ehrlich, empleando como procedimiento revelador y fijador, digámoslo así, de esa acción el azul de alizarina, ó el de cerulcína, al estado de sal de sosa; materias colorantes que, por hidrogenación consecutiva á una reducción, se descoloran, y que, al pasar por el organismo, conservan ó pierden su color, según que el órgano que atraviesen esté formado por células de protoplasma, mucho, poco ó nada reductor.

Como resultado de la transformación, fuera del contacto del aire, de los albuminoides y por hidratación, se forman, por el orden que las enumeramos, las peptonas, las toxinas, las diastasas, los llamados cuerpos amidados, las leucomainas y ptomainas, y, por fin, las ureidas.

Las primeras, es decir, las peptonas, se encuentran *en los leucocitos;* en los corpúsculos linfáticos; en las células embrionarias y en las glándulas principalmente: tienen una acción tóxica notable y una *reacción alcalina* muy marcada.

Lepine y Roger han extraído de los tejidos normales, tratados en frío por el agua pura, y aun mejor por el agua con cloruro de sodio al 7 ú 8 por 1.000, diferentes toxalbúminas; una de las cuales, procedente del riñón, tiene una acción piretógena muy marcada. Si se calientan á +100° estos líquidos, pierden la mayor parte de su actividad. Esto mismo sucede con la toxina del tétanos, considerada por Kund Faber como una diastasa, y cuyo poder tetanizante desaparece por calefacción á +65° y con la substancia preservadora de

esta enfermedad, que se encuentra en el suero, que se utiliza para su tratamiento *preventivo* y *curativo*, á la que Tizzoni y Cattani consideran como una zimasa, de acción precisa sobre los centros nerviosos, y que se atenúa á +65°, perdiendo por completo sus propiedades á +68°.

En cambio, Courmont y Doyon, en sus estudios llevados á cabo últimamente (1) sobre la substancia tóxica producida por el fermento soluble que segrega el bacilo de Nicolaïer, demuestran que aquel principio, altamente tetanizante, y que se encuentra en los músculos, la sangre y á veces en la orina, resiste á una ebullición prolongada; mientras que los productos bacilares, y entre ellos el fermento soluble á que antes se hizo referencia, resultan inactivos cuando se les calienta á +65°.

Algo de esto ocurre con las toxalbúminas vegetales; pues Wall ha observado que, cuando se calienta el veneno del *Daboia*, pierde su poder convulsivante, pero no su toxicidad; lo que indica la existencia en el mismo de dos substancias de acción diversa y diferente manera de conducirse, al menos con relación al calor.

Albuminóideos son también el veneno de la *cobra capello*, constituído, según Norris Wolfenden, por una mezcla de globulina, serina y caseína activas y de una peptona sin acción fisiológica marcada; los principios tóxicos hallados por Morso en la sangre de la anguila y de algunos murenídeos; por Physalix y Bertrand en la víbora, la culebra y el sapo vulgar; por Christmas en los cultivos del *Staphylococcus pyogenus-aureus*; por Calmette en la *Najá tripudians* (cobra capello), *Hoplocephalus curtis* (serpiente atigrada), *Pseudechis porphyriacus* (serpiente negra de Australia) y *Pelias berus* (víbora de Francia), y por otros varios autores, ya citados repetidas veces, en el *Abrus precatorius* (jequirity), el *ricino* y el *Carica papaya*.

Muy semejantes á las toxalbúminas, y originadas por análogo procedimiento, son las diastasas; entre las que deben colocarse, en el día al menos y mientras no se reunan más datos acerca de su manera de reaccionar y de estar constituídas, la *tuberculina* y la *malleína*, que ofrecen todas las reacciones de los albuminoides (Millon, Ciuret y Adamkiewickz); que actúan á dosis mínimas, y que

(1) *Compt. rend. Ac. Sc.*, tomo CXVI, pág. 593.

pierden gran parte de su actividad por la calefacción á +60 — 70°.

Todos estos principios actúan principalmente como excitadores de la actividad celular; idea que apoya Metchnikoff, suponiendo que los sueros, que les deben en realidad su acción, no son más que estimuladores de las células fagocitarias, lo mismo micro que macrófagas, á las que obligan á aumentar la secreción de la antitoxina que representa el producto útil de su trabajo elaborador; opinión ésta fundada en las experiencias curiosísimas de Duntschmann y de Klemperer, sobre todo la ya célebre de este último en la que puso en evidencia que, en el huevo formado y producido por una gallina inmunizada, la yema es antitóxica, mientras que la clara no tiene acción alguna; es decir, que en la primera existen células secretoras de antitoxina, de que carece en absoluto la segunda.

Hay otra circunstancia que debe tenerse muy presente al tratar de explicar la formación y modo de conducirse de estos diversos principios: nos referimos á la influencia, bien marcada, que la alcalinidad mayor ó menor de los medios en que evolucionan ejerce sobre sus condiciones de vida.

Ya, al empezar esta breve noticia, consignábamos que la secreción de las células fagocitarias estaba dotada de una reacción alcalina muy notable. Buchner asegura, estudiando la influencia de las sales minerales sobre la acción del suero, que el cloruro de sodio conserva y mantiene la acción específica de éste; acción que disminuye á medida que disminuye la proporción de aquél: una influencia semejante ejercen los cloruros de potasio y litio; el de amonio aun es más activo, y en cambio el sulfato de magnesia debilita notablemente la acción del suero.

Pane, en 1891, afirmó que el carbonato sódico, á la dosis de $0^{gr},25$ por 100 de agua destilada, esteriliza gran número de bacterias del carbunco: Kionka confirma este hecho.

Fodor, de Budapesth, demuestra que la inyección de un álcali en el conejo hace su sangre mucho más bactericida, consignando que, después de la infección carbuncosa y á medida que la gravedad del estado del animal disminuye, la alcalinidad se eleva, en cinco horas, al 11,3, y en diez al 21,5 por 100.

Inyectados por este experimentador en la vejiga del conejo cultivos virulentos del cólera, ha observado que, en los casos terminados por muerte, la sangre ha perdido en siete horas 12,7, y en

veinticuatro 18,4 por 100 de su alcalinidad; ganando en cambio, en los casos de terminación favorable, en dos días 7,4, en tres 9,4, y en doce 13,9 por 100. De dos conejos que murieron, veinticuatro horas después de la infección, uno perdió 25,3 y otro 36,2 por 100.

Repetidos estos experimentos con la fiebre tifoidea, los animales muertos á consecuencia de la infección perdieron 24,2 por 100; los que resistieron, curando por fin, sólo el 1,7 por 100.

Fodor deduce de sus observaciones, que el organismo reacciona contra determinadas infecciones, aumentando su alcalinidad rápidamente: cuando la terminación es fatal, la disminución en la alcalinidad es progresiva y lenta. La consecuencia de todo esto es que el animal cuya sangre posee una alcalinidad mayor, ó en el que ésta aumenta más considerablemente á consecuencia de una infección, es el más resistente á la acción de los microbios patógenos, y, por lo tanto, el menos apto para recibirlos y para sucumbir á los efectos de aquélla.

Acaso esto explique la resistencia que muchos individuos ofrecen para toda clase de infecciones, y el hecho, infinitas veces repetido, de resultar inmunes, sometidos á idéntica causa de contagio, que ataca fácil y gravemente á otros en el mismo momento y en iguales circunstancias. Acaso también sea esto una explicación más de la benéfica acción que el cloruro de sodio, ingerido en dosis pequeñas, pero por largo tiempo, ejerce como modificador general de la nutrición.

En nuestra humilde opinión, este hecho reviste verdadera importancia, y merece la pena de fijar la atención de los experimentadores, por si acaso, por ese camino, procurando dar al organismo condiciones fisiológicas de resistencia, nacidas de una causa lógica y positiva, se consiguiera más que por el camino de los tanteos, de las pruebas y de la aplicación de procedimientos curativos, tan pronto admitidos y preconizados cual verdaderas panaceas, como despreciados, ridiculizados y relegados al olvido con una ligereza no muy de acuerdo con la seriedad, la constancia y la lógica que exigen las ciencias experimentales, y mucho más la ciencia de curar.

En la actualidad, todos esos sueros, toxinas y líquidos orgánicos curativos no son más, como dice muy bien Gabriel Pouchet, que algo así como las tinturas de partes vegetales de acción ener-

gica que la terapéutica emplea, sin conocer el principio activo á que deben su eficacia; siendo preciso que estudios profundos y formales, que exigen un tiempo y un reposo que hoy se les destina raras veces, en esta época de actividad febril en que nos encontramos, vengan á poner en claro su composición y el ó los elementos principales y característicos que constituyen su fuerza medicatriz.

Acerca de si las antitoxinas reaccionan con las toxinas, á la manera que lo hacen los álcalis con los ácidos, en las combinaciones de la Química, dando lugar á la formación de compuestos nuevos inactivos, ó, por lo menos, inocentes para el organismo, nada puede decirse en la actualidad. En nuestra opinión, y por el momento, es más racional y más aproximado á la verdad el admitir, como ya queda dicho en páginas anteriores, que los sueros actúan como excitadores directos de la funcionalidad de las células, activando la secreción de las antitoxinas que han de contrarrestar la acción nociva de los principios morbígenos que constituyen la infección.

Esto es cuanto creemos que puede consignarse en este sitio acerca de los fundamentos de la moderna seroterapia, en cuanto se relaciona con los conocimientos químicos que tenemos sobre este singular grupo de los compuestos orgánicos: grupo de los más difíciles de estudiar, por la complicación de sus moléculas constitutivas, de escasa variedad de elementos, efectivamente, pero de grandísimo número de combinaciones posibles dentro de esa misma sencillez aparente de composición.

Madrid 15 de Junio de 1895.

BIBLIOGRAFÍA

1866.

W. de Raison.—Notes experimentales relatives à la connaisance de l'intoxication putride. (Dorpat.)

Hemmer.—Experimentelle Studien über die Wirkung faulender Stoffe auf den thierischen Organismus. (Munich.)

Schweninger.—Ueber die Wirkung faulender organischer Substanzen. (Munich.)

1867.

L. Müller.—Etudes experimentales sur une cause de maladie ou de mort. Le poison dit putride contenu dans les matières putrescentes. (Munich.)

Weidenbaum.—Etudes experimentales sur l'isolement du poison putride. (Dorpat.)

Schmitz.—Sur la question du poison putride. (Dorpat.)

1868.

Bergmann.—Das putride Gift und die Infœction. (Dorpat.)

1869.

Schmiedeberg und Koppe.—Das Muscarin. (Leipzig.)

Schmidt.—Untersuchungen für die Sepsinæ. (Dorpat.)

Petersen.—Nouveaux documents sur l'action du venin putride du sang qui pourrit. (Dorpat.)

1872.

De Brehm.—Für die Mycose. (Dorpat.)

1874.

Wurtz (A.)—Dictionnaire de chimie pure et appliquée.—Y además el primer suplemento, ya terminado, y las entregas hasta la fecha publicadas del segundo.—(Paris.)

Gautier (A.)—Chimie appliquée à la physiologie, à la pathologie et à l'hygiene. (Paris.)

Albertoni é Lussana.—Sul criterio fisiologico, nelle perizie chimico-legali. (Padua.)

1875.

Gorup-Besanez.—Traité d'analyse zoochimique.—Traducción Gautier. (Paris.)

Otto.—Audentung zür Ausmittelung von Giften. (Brunswick.)

Selmi.—Nuovo processo generale per la ricerca delle sostanze venefiche, é studii di tossicologia. (Bolonia.)

1876.

Nencki.—Ueber die Zersetzung der Gelatine und der Eiweisser, bei der Faülniss, mit Pankreas. (Berna.)

Mohr.—Toxicologie chimique.—Traducción Gautier. (Paris.)

1877.

Hoppe-Seiler.—Traité d'analyse chimique appliquée à la physiologie.—Traducción Schlagdenhauffen. (Paris.)

Albertoni (Felice) é Filippo Lussana.—Sulla velenosità degli estrati cadaverici. (Bergamo.)

Jeanneret.—Untersuchungen über die zersetzung von Gelatine und Eiweis, durch die geformten Pankreas fermente, bei Luftauschluss. (Leipzig.)

1878.

Odermatt.—Zur Kenntniss der Phenolbildung. (Berna.)

Selmi.—Sulle ptomaïne od alcaloïdi cadaverici é loro importanza in tossicologia. (Bolonia.)

Selmi.—Memoria sopra argomenti tossicologici. (Bolonia.)

1879.

Selmi.—Alcaloïdi venefici é sostanza amiloïde dall albumina in putrefazione. (Roma.)

1880.

Gorup-Besanez.—Traité de chimie physiologique.—Traducción Schlagdenhauffen. (Paris.)

Giannetti y Corona.—Sugli alcaloïdi cadaverici ó ptomaïne del Selmi. (Bolonia.)

Pouchet.—Contribution á l'étude des matières extractives de l'urine. (Paris.)

1881.

Selmi.—Ptomaïne od alcaloïdi cadaverici. (Bolonia.)

Bollinger.—Zür Ætiologie der Infectionskrankheiten. (Munich.)

Koch.—Mitheilungen aus den Kaiserlisches Gesundheitshamte. T. I. (Berlin.)

1882.

Gräebner.—Beitrage zür Kenntniss der Ptomaïne. (Dorpat.)

Gussenbaüer.—Septhœmie, Pyhœmie und Pyosepthœmie. (Suttgardt.)

Gessard.—De la pyocianine et de son microbe (Paris.)

1883.

Duclaux.—Microbiologie. 1.ª Sección del Tomo IX de la Enciclopedia química de Fremy. (Paris.)

Willgerodt.—Ueber Ptomaïne. (Freiburg in Brisgau.)

Guareschi y Mosso.—Les ptomaïnes. (Turin.)

1884.

Brieger.—Ueber ptomaïne. (Berlin.)

Rosenbach.—Mikroorganismen bei der Wundinfectionskrankeiten, des Menschen. (Wiesbaden.)

1885.

EHRLICH.—Das Sauerstoffbedürfniss des Organismus. (Berlin.)
GAUTIER.—Recherches sur les leucomaines. (Paris.)
BRIEGER.—Weitere Untersuchungen über Ptomaïne. (Berlin.)
MORIGIA.—Experience di phisiotossicologia sopra il chlorhidrato de trimetilvinilamonio ed il clorhidrato di trimetilamina. (Roma.)
CERVELLO.—Sur l'action physiologique de la neurine. (Milan.)
MARINO ZUCO.—Relazione delle esperience fatte nell Laboratorio speciale della Commissione della Reale Universitá di Roma, sulle cossi delle ptomaïne in riguardo delle perizie tossicologiche. (Roma.)
WURTZ (A).—Traité de chimiè biologique. (Paris.)
OEFFINGER.—Die Ptomaïne oder Cadaver Alkaloïde. (Wiessbaden.)
BOUCHARD.—Leçons sur les autointoxications dans les maladies. (Paris.)

1886.

GAUTIER (A).—Sur les alcaloides derivés de la destruction bacterienne ou physiologique des tissus animaux. (Paris.)
DRAGENDORFF.—Traité de toxicologie.—Edición francesa. (Paris.)
TROUESSART.—Les microbes, les ferments et les moissisures. (Paris.)
HUGONNENCQ.—Les alcaloides d'origine animale. (Paris.)
MORELLE.—Recherches sur les leucomaïnes dans la ràte. (Lille.)
BERTHELOT ET JUNGFLEISCH.—Traité élementaire de chimie organique. (Paris.)
MORACHE.—Traité d'hygiene militaire. (Paris.)
BOURGOIN.—Alcalis organiques artificiels.—1.ª y 2.ª partes de la Primera Sección del Cuaderno 6.° de la *Enciclopedia Química* de Fremy. (Paris.)
MAURIAC (EM.)—La question des morues rouges. (Burdeos.)
LAYET, ARTIGALAS Y FERRÉ.—Note sur le rouge de la morue. (Burdeos.)
LINOSSIER.—Les ptomaïnes et les leucomaïnes au point de vue de la medécine légale. (Paris.)

1887.

BRIEGER.—Microbes, ptomaïnes et maladies.—Traducción Roussy y Winter. (Paris.)
KOBERT.—Compendium der Praktischen Toxicologie. (Dorpat.)

1888.

Garnier y Schlagdenhauffen.—Analyse chimique des liquides et des tissus de l'organisme.—Segunda Sección, 2.° Cuaderno del tomo IX de la *Enciclopedia Química* de Fremy. (Paris.)
Debierre.—Les maladies infectieuses. Microbes, ptomaïnes et leucomaïnes. (Paris.)
Chandelon.—Traité de toxicologie et de chimie légale. (Lieja.)
Vilain et Bascou.—Manuel de l'inspecteur des viandes (Complement). (Paris.)

1889.

Arnould.—Nouveaux éléments d'hygiene. (Paris.)
M. de Thierry.—Alcaloïdes microbiens et physiologiques (ptomaïnes et leucomaïnes). (Paris.)
Wurtz (R).—Les leucomaïnes du sang normal. (Paris.)
Godet.—Contribution à l'étude des alcaloïdes de l'urine. (Paris.)

1890.

Polin y Labit.—Etudes sur les empoissonnements alimentaires. (Paris.) (Microbes et ptomaïnes.)
Cassedebat.—Bacteries et ptomaïnes des viandes de conserve. (Paris.)
Klein.—Elemente der Forensisch chem. Analyse. (Gotinga.)

1891.

Macé.—Les substances alimentaires etudiés aux microscope. (Paris.)
Brouardel et Ogier.—Le Laboratoire de toxicologie.—Methodes d'expertises toxicologiques. (Paris.)
Palau Ballestero.—Estudios contemporáneos de Química legal.—I. Ptomainas y leucomainas. (Madrid.)
Vaughan y Novy.—Ptomaïnes, Leucomaïnes and bacterial Proteids or the chemical factors in the causation of disease. (Filadelfia.)
Bordas.—Etude sur la putrefaction.—Tesis para el Doctorado en Medicina núm. 39. (Paris.)
Carracido.—Tratado de Química orgánica. (Madrid.)

1892.

POLIN Y LABIT.—Examen des aliments suspects. (Paris.)
GAUTIER (A.)—Cours de Chimie.—Tomo 3.º Chimie biologique. (Paris.)
CANTANI É MARAGLIANO.—Trattato italiano di Patologia é Terapia medica. Articulo «Delle autointossicazioni» di Pietro Albertoni. (Turin.)
GUARESCHI (Izilio).—Introduzione allo studio degli alcaloidi. (Turin.)

1893.

BEHRING.—Die Geschichte der Dyphterie. (Berlin.)
ARONSON.—Die Grundlagen und Aussichten der Blutserumtherapie. (Berlin.)

1894.

CHARRIN.—Poisons de l'organisme. (Paris.)
GAUTIER (A.)—La chimie de la cellule vivante. (Paris.)

1895.

GONZÁLEZ TÁRRAGO Y LA RIVA.—La seroterapia en la difteria. (Madrid.)
BERNHEIM.—Inmunisation et serumthérapie. (Paris.)

PUBLICACIONES PERIÓDICAS

ALEMANAS

Tubinger medical und chemical Untersuchungen.
Archiven für experimentale Pathologie und Pharmacologie.
Chemical Zeitung.
Dragendorff's Jahresberichten.
Charité Annalen.
Vierteljarschrift für gerichtliche Medizin.
Correspondenzblatt des Vereins Analytischer Chemie.
Jahresberichte über die Fortschritte der Thierchemie.
Pharmaceutische Centralhalle.
Medical Centralblatt.

Berliner Klinische Wochenschrift.
Centralblatt für deutschen medizinische Wissenschrift.
Centralblatt für Bakteriologie.
Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft.
Zeitschrift für physhiologisches Chemie.
Maly's Jahresberichte.
Virchow's Archiven.
Deutschen medizinische Wochenschrift.
Zeitschrift für Hygiene.
Pharmaceutisches Zeitschrift für Rüsland.
Pharmaceutische Zeitung.
Monastberichte der Chemie.
Jahresberichte der Thierchemie.
Chemischer Centralblatt.
Deutscher Chemischer Gesellschaft.
Neüescher Repertoire und Pharmacie.
Journal für praktische Chemie.
Annalen der Chemie und Pharmacie.
Poggendorf's Annalen.

ESPAÑOLAS

El Siglo Médico.
La Revista de Medicina y Cirugía prácticas.
La Revista de Sanidad Militar.
La Revista de Sanidad de la Armada.
La Farmacia Española.
El Restaurador Farmacéutico.
Los Nuevos remedios.
La Correspondencia Médica.
La Oficina de Farmacia, de Dorvault. Suplementos. (Traducción española.)

FRANCESAS

Archives de l'anthropologie criminelle.
Revue Sanitaire de Bordeaux.
Recueil de Mémoires de Médécine militaire.
Comité consultatif d'hygiene publique de France. (Publicaciones.)
Journal de l'Anatomie et de la Physiologie.

Bulletin de l'Academie de Médécine de Paris.
Mémoires de la Société de Biologie.
Archives de Médécine militaire.
Union Médicale.
Union Pharmaceutique.
Journal d'Hygiene.
Revue de Médécine.
Revue scientifique.
Annales d'hygiene publique et de médécine légale.
Revue des Sciences médicales.
Annales de l'Institute Pasteur.
Annales de Chimie et de Physique.
Journal de Pharmacie et de Chimie.
Bulletin de la Société Chimique de Paris.
Archives de Biologie.
Moniteur Scientifique du Dr. Quesneville.
Repertoire de Pharmacie.
Archives de Médécine experimentelle.
Bulletin de la Société de mycologie de France.
Comptes rendus de l'Academie des Sciences.

HOLANDESAS

Nieuw Tijdsch voor Pharm. Nederland.

INGLESAS

British Medical Journal.
Sanitary Record.
Chemical News.
Proceedings of the Royal Society.
London Lancet.
The Lancet.

ITALIANAS

Annali di Chimica é di Farmacologia.
Archivi Italiani di Biologia.
Gazetta chimica italiana.
Atti della Reale Academia dei Lincei.
Rivista di chimica medica e farmacologica.
Giornalli della Reale Academia di Torino.

Accademia delle Scienze dell 'Instituto di Bologna. (Memorias.)
Giornale di Scienze naturale ed economique di Palermo.
Lo Sperimentale.
Atti dell Instituto Veneto.
Annali universali di Medizina.

NORTEAMERICANAS

Philadelphia Medical News.
Michigan State Board.
Iowa State Board.

INDICE

PAGS.

El tomo XIV de las Memorias de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Madrid está en publicación.

